

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 50 mg lacosamide.

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 100 mg lacosamide.

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 150 mg lacosamide.

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 200 mg lacosamide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

50 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,105 mg lecithine (soja)
100 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,210 mg lecithine (soja)
150 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,315 mg lecithine (soja)
200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,420 mg lecithine (soja)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 10,3 x 4,8 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "50" op de andere kant.

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

Donkergele, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 13,0 x 6,0 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "100" op de andere kant.

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

Zalmkleurige, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 15,0 x 6,9 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "150" op de andere kant.

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 16,4 x 7,6 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "200" op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lacosamide Accord is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.

Lacosamide Accord is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De arts dient de meest geschikte formulering en sterkte voor te schrijven op basis van gewicht en dosis.

De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar staat in onderstaande tabel samengevat.

Lacosamide moet tweemaal daags met een tussentijd van ongeveer 12 uur worden ingenomen.

Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt de instructie te krijgen om de vergeten dosis onmiddellijk in te nemen en de volgende dosis lacosamide op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als de patiënt de vergeten dosis opmerkt op het moment dat er minder dan 6 uur resteert tot de volgende geplande dosis, dient de patiënt de instructie te krijgen om te wachten met het innemen van de volgende dosis lacosamide tot het gebruikelijke tijdstip. Patiënten mogen geen dubbele dosis nemen.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer, en volwassenen		
Aanvangsdosis	Titratie (incrementele stappen)	Maximale aanbevolen dosis
Monotherapie: 50 mg tweemaal daags (100 mg/dag) of 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag)	50 mg tweemaal daags (100 mg/dag) met wekelijkse intervallen	Monotherapie: tot 300 mg tweemaal daags (600 mg/dag)
Adjuvante therapie: 50 mg tweemaal daags (100 mg/dag)		Adjuvante therapie: tot 200 mg tweemaal daags (400 mg/dag)
Alternatieve aanvangsdosering* (indien van toepassing): 200 mg enkele oplaaddosis, gevolgd door 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag)		
*Een oplaaddosis kan bij patiënten ingesteld worden als de arts vaststelt dat het snel bereiken van een steady-state-concentratie van lacosamide in het plasma en therapeutisch effect gerechtvaardigd is. Deze dient onder medisch toezicht toegediend te worden, waarbij rekening wordt gehouden met een mogelijk verhoogde incidentie van ernstige hartritimestoornis en bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Toediening van een oplaaddosis is niet onderzocht bij acute aandoeningen zoals status epilepticus.		

Kinderen vanaf 2 jaar oud en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg*		
Aanvangsdosis	Titratie (incrementele stappen)	Maximale aanbevolen dosis
Monotherapie en adjuvante therapie: 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag) met wekelijkse intervallen	Monotherapie: - tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 10 kg tot < 40 kg - tot 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 40 kg tot < 50 kg
		Adjuvante therapie:

		- tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 10 kg tot < 20 kg - tot 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 20 kg tot < 30 kg - tot 4 mg/kg tweemaal daags (8 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 30 kg tot < 50 kg
*Kinderen die minder wegen dan 50 kg dienen de behandeling bij voorkeur te beginnen met lacosamide 10 mg/ml stroop.		

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer, en volwassenen Monotherapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).

Behandeling met lacosamide kan ook gestart worden met een dosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag), ter beoordeling door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen.

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 300 mg (600 mg/dag).

Bij patiënten die een dosis bereikt hebben die hoger is dan tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag) en die een bijkomend anti-epilepticum nodig hebben, moet de onderstaande aanbevolen dosering voor adjuvante therapie gevolgd worden.

Adjuvante therapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag).

Kinderen vanaf 2 jaar oud en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg

De dosis wordt op basis van lichaamsgewicht bepaald. Het wordt daarom aanbevolen om de behandeling met de stroop te starten en daarna, indien gewenst, op tabletten over te stappen.

Monotherapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag), die na één week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van 2 mg/kg tweemaal daags (4 mg/kg/dag).

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijks 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag). De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd tot de optimale respons wordt bereikt. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Bij kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 40 kg wordt een maximale dosis tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) aanbevolen. Bij kinderen met een gewicht van 40 tot 50 kg wordt een maximale dosis van 5 mg/kg/dag (10 mg/kg/dag) aanbevolen.

Adjuvante therapie (voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen vanaf een leeftijd van 4 jaar of voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen vanaf een leeftijd van 2 jaar)

De aanbevolen aanvangsdosis is 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag), die na één week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van 2 mg/kg tweemaal daags (4 mg/kg/dag).

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijks 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag). De dosis dient geleidelijk te worden aangepast tot de optimale respons wordt bereikt. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Bij kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg wordt, vanwege een verhoogde klaring in

vergelijking met volwassenen, een maximale dosis van 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) aanbevolen. Bij kinderen met een gewicht van 20 tot minder dan 30 kg wordt een maximale dosis van 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) aanbevolen en bij kinderen met een gewicht van 30 tot minder dan 50 kg wordt een maximale dosis van 4 mg/kg tweemaal daags (8 mg/kg/dag) aanbevolen, hoewel er in open-label studies (zie rubriek 4.8 en 5.2) bij een klein aantal van deze kinderen een dosis tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) is gebruikt.

Begin van een lacosamide-behandeling met een oplaaddosis (initiële monotherapie of conversie naar monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of adjuvante therapie voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

Bij adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer, en volwassenen kan de lacosamide-behandeling ook gestart worden met een enkele oplaaddosis van 200 mg, waarna ongeveer 12 uur later begonnen wordt met een onderhoudsdosis van 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag). Daaropvolgende dosisaanpassingen moeten volgens individuele respons en verdraagbaarheid zoals hierboven beschreven uitgevoerd worden. Een oplaaddosis kan gestart worden bij patiënten in situaties waarvan de arts oordeelt dat het aangewezen is om snel de steady-state-plasmaconcentratie en het therapeutische effect van lacosamide te bereiken. Deze dosis moet onder medisch toezicht worden toegediend en er moet rekening worden gehouden met de kans op een hogere incidentie van ernstige hartritmestoornissen en bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). De toediening van een oplaaddosis werd nog niet onderzocht in acute omstandigheden zoals status epilepticus.

Stopzetting

Als er met lacosamide moet worden gestopt, wordt het aanbevolen om de dosis geleidelijk te verlagen met wekelijkse stappen van 4 mg/kg/dag (voor patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg) of 200 mg/dag (voor patiënten met een gewicht van 50 kg of meer) voor patiënten die een dosis lacosamide van respectievelijk ≥ 6 mg/kg/dag of ≥ 300 mg/dag hebben bereikt. Indien medisch noodzakelijk kan een langzamere afbouw met wekelijkse stappen van 2 mg/kg/dag of 100 mg/dag worden overwogen,

Bij patiënten die ernstige hartritmestoornissen ontwikkelen, moet men het klinisch voordeel afwegen tegen het risico. Indien nodig moet men lacosamide stopzetten.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere patiënten is geen dosisreductie noodzakelijk. Een leeftijdsgebonden verminderde nierklaring met een stijging van de AUC-spiegels zou moeten worden overwogen bij oudere patiënten (zie de paragraaf 'Nierfunctiestoornis' hieronder en rubriek 5.2). De klinische gegevens bij oudere patiënten met epilepsie zijn beperkt, in het bijzonder voor doses hoger dan 400 mg/dag (zie rubriek 4.4, 4.8, en 5.1).

Nierfunctiestoornis

Bij volwassen en pediatrie patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} >30$ ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis kan een oplaaddosis van 200 mg overwogen worden, maar voorzichtigheid is geboden bij verdere dosistitratie (>200 mg/dag). Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) of met een nierziekte in het eindstadium wordt een maximale dosis van 250 mg/dag aanbevolen en moet het optitreren van de dosis voorzichtig gebeuren. Indien een oplaaddosis geïndiceerd is, moet een aanvangsdosis van 100 mg gebruikt worden, gevolgd door een schema van 50 mg tweemaal daags in de eerste week. Bij pediatrie patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) of met een nierziekte in het eindstadium wordt een verlaging van de maximale dosis met 25% aanbevolen. Voor alle patiënten die hemodialyse nodig hebben wordt een supplement van maximaal 50% van de verdeelde dagelijkse dosis, direct na afloop van de hemodialyse, aanbevolen. Behandeling van patiënten met een nierziekte in het eindstadium dient met de nodige

voorzichtigheid plaats te vinden vanwege de beperkte klinische ervaring en de accumulatie van een metaboliet (met een niet bekende farmacologische activiteit).

Leverfunctiestoornis

Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis wordt een maximale dosis van 300 mg/dag aanbevolen. Bij deze patiënten moet de dosistitratie met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden waarbij rekening moet worden gehouden met eventueel gelijktijdig bestaande nierfunctiestoornis. Bij adolescenten en volwassenen met een gewicht van 50 kg of meer kan een oplaaddosis van 200 mg overwogen worden, maar voorzichtigheid is geboden bij verdere dosistitratie (>200 mg/dag). Op basis van gegevens bij volwassenen dient bij pediatrie patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis, een verlaging van de maximale dosis met 25% te worden toegepast. De farmacokinetiek van lacosamide is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Lacosamide mag enkel aan volwassen en pediatrie patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis toegediend worden als er rekening mee wordt gehouden dat de verwachte therapeutische voordelen tegen de potentiële risico's opwegen. Door de ziekteactiviteit en de potentiële bijwerkingen bij de patiënt aandachtig te observeren kan dosisaanpassing nodig zijn.

Pediatrie patiënten

Lacosamide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar bij de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en jonger dan 2 jaar bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, aangezien er beperkte gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid in deze respectievelijke leeftijdsgroepen.

Oplaaddosis

De toediening van een oplaaddosis is niet onderzocht bij kinderen. Het gebruik van een oplaaddosis wordt niet aanbevolen bij adolescenten en kinderen met een gewicht van minder dan 50 kg.

Wijze van toediening

Lacosamide filmomhulde tabletten moeten oraal ingenomen worden.
Lacosamide kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV-) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar anti-epileptica heeft eveneens een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico bij lacosamide niet uit.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een passende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen (zie rubriek 4.8).

Hartritme en geleiding

In klinisch onderzoek is tijdens het gebruik van lacosamide dosisgerelateerde verlenging van het PR-interval waargenomen. Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met onderliggende proarritmische aandoeningen, zoals patiënten met bekende hartgeleidingsproblemen of

een ernstige hartaandoening (bijv. myocardiischemie/infarct, hartfalen, een structurele hartaandoening of natriumkanalopathieën) of patiënten behandeld met geneesmiddelen die van invloed zijn op de geleiding van het hart, waaronder antiaritmica en natriumkanalblokkerende anti-epileptica (zie rubriek 4.5) en ook bij oudere patiënten.

Bij deze patiënten moet het uitvoeren van een ECG overwogen worden vóór een verhoging van de lacosamidedosis boven 400 mg/dag en nadat lacosamide naar steady state getitreerd is.

In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met lacosamide bij epilepsiepatiënten werden boezemfibrilleren of boezemfladder niet gerapporteerd; beide zijn echter gerapporteerd in open-label onderzoeken bij epilepsie en post-marketing.

Post-marketing is AV-blok (inclusief tweedegraads-AV-blok of hoger) gerapporteerd. Bij patiënten met proaritmische aandoeningen is ventriculaire tachyritmie gerapporteerd. In zeldzame gevallen hebben deze incidenten geleid tot asystolie, een hartstilstand en overlijden bij patiënten met onderliggende proaritmische aandoeningen.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de verschijnselen van hartritmestoornissen (bijv. een langzame, snelle of onregelmatige pols, hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen). Patiënten dienen te worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies te vragen als deze verschijnselen optreden.

Duizeligheid

Behandeling met lacosamide is in verband gebracht met duizeligheid, waardoor het optreden van door een ongeval veroorzaakt letsel of vallen zou kunnen toenemen. Daarom moet patiënten worden aangeraden voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de potentiële effecten van het geneesmiddel (zie rubriek 4.8).

Kans op voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen

Voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen zijn gemeld bij zowel volwassen als pediatrie patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, en met name tijdens het titreren. Bij patiënten die meer dan één type aanvallen hebben, dient het waargenomen voordeel waarbij het ene type aanval onder controle is, afgewogen te worden tegen een eventueel waargenomen verslechtering van een ander type aanval.

Kans op elektroklinische verslechtering bij specifieke pediatrie epilepsiesyndromen.

De veiligheid en werkzaamheid van lacosamide bij pediatrie patiënten met epilepsiesyndromen waarbij focale en gegeneraliseerde aanvallen naast elkaar kunnen bestaan, zijn niet vastgesteld.

Hulpstoffen

Lacosamide Accord bevat sojalecithine. Daarom moet dit middel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze in verband gebracht kunnen worden met een verlenging van het PR-interval (waaronder natriumkanalblokkerende anti-epileptica) en bij patiënten die worden behandeld met antiaritmica. Echter, een subgroepanalyse bij klinische onderzoeken duidde niet op een verdere verlenging van het PR-interval bij patiënten die naast lacosamide gelijktijdig carbamazepine of lamotrigine gebruikten.

In-vitro-gegevens

Uit de gegevens blijkt over het algemeen dat lacosamide een laag interactiepotentieel heeft. *In-vitro*-onderzoek wijst erop dat de enzymen CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9 niet worden geïnduceerd en dat CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP2E1 niet worden geremd door lacosamide bij plasmaconcentraties die in klinisch onderzoek werden waargenomen. Een *in-vitro*-onderzoek toonde aan dat lacosamide in de darmen niet getransporteerd wordt door P-glycoproteïne. Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylnmetaboliet te katalyseren.

In-vivo-gegevens

CYP2C19 en CYP3A4 worden door lacosamide niet in klinisch relevante mate geremd of geïnduceerd. Lacosamide had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4; dosering lacosamide 200 mg tweemaal daags) maar de C_{max} van midazolam was enigszins verhoogd (30%). Lacosamide had geen invloed op de farmacokinetiek van omeprazol (gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4; dosering lacosamide 300 mg tweemaal daags). De CYP2C19-remmer omeprazol (40 mg eenmaal daags) gaf geen aanleiding tot een klinisch significante verandering in de blootstelling aan lacosamide. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat matige CYP2C19-remmers in klinische relevante mate invloed hebben op de systemische blootstelling aan lacosamide.

Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige behandeling met sterke remmers van CYP2C9 (bijv. fluconazol) en CYP3A4 (bijv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine), omdat dit kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan lacosamide. Dergelijke interacties zijn niet *in vivo* vastgesteld, maar zijn, gebaseerd op *in-vitro*-gegevens, mogelijk.

Sterke enzyminductoren zoals rifampicine of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen in geringe mate de systemische blootstelling aan lacosamide verminderen. Het beginnen of stopzetten van de behandeling met deze enzyminductoren moet daarom met voorzichtigheid plaatsvinden.

Anti-epileptica

In onderzoek naar interacties had lacosamide geen significante invloed op de plasmaconcentraties van carbamazepine en valproïnezuur. De plasmaconcentraties van lacosamide werden niet door carbamazepine en valproïnezuur beïnvloed. In farmacokinetische populatieanalyses in verschillende leeftijdsgroepen werd geschat dat gelijktijdige behandeling met andere enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital in verschillende doses) de totale systemische blootstelling aan lacosamide met 25% deed dalen bij volwassenen en met 17% bij pediatrische patiënten.

Orale anticonceptiva

In een onderzoek naar interacties werd geen klinisch relevante interactie waargenomen tussen lacosamide en de orale anticonceptiva ethinyloestradiol en levonorgestrel. De progesteronconcentraties werden niet beïnvloed wanneer de geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Overig

Onderzoek naar interacties toonde aan dat lacosamide geen effect had op de farmacokinetiek van digoxine. Er was geen klinisch relevante interactie tussen lacosamide en metformine. De gelijktijdige toediening van warfarine met lacosamide brengt geen klinisch relevante verandering teweeg in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine. Hoewel er geen farmacokinetische gegevens zijn over de interactie van lacosamide met alcohol, kan een farmacodynamisch effect niet worden uitgesloten. Lacosamide heeft een lage eiwitbinding van minder dan 15%. Daarom worden klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen door competitie om eiwitbindingsplaatsen onwaarschijnlijk geacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Artsen dienen gezinsplanning en anticonceptie te bespreken met vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die lacosamide gebruiken (zie 'Zwangerschap').

Als een vrouw besluit om zwanger te worden, dient het gebruik van lacosamide zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd.

Zwangerschap

Risico in verband met epilepsie en het gebruik van anti-epileptica in het algemeen.

Van alle anti-epileptica werd aangetoond dat in het nageslacht van behandelde vrouwen met epilepsie de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal hoger ligt dan het percentage van ongeveer 3% in de algehele populatie. In de behandelde populatie werd bij polytherapie een toename in misvormingen waargenomen; de mate waarin dat het gevolg was van de behandeling en/of de aandoening werd echter niet verklaard.

Bovendien mag een effectieve behandeling met anti-epileptica niet worden onderbroken, omdat verergering van de aandoening voor zowel de moeder als de foetus nadelig is.

Risico in verband met het gebruik van lacosamide

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van lacosamide bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren bleken geen teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar bij maternaal toxische doses werd bij ratten en konijnen embryonale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Lacosamide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk (wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus). Wanneer vrouwen besluiten zwanger te worden, moet het gebruik van dit product zorgvuldig worden heroverwogen.

Borstvoeding

Lacosamide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen om de borstvoeding te staken tijdens de behandeling met lacosamide.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid of voortplanting bij de mannelijke of vrouwelijke rat blootgesteld aan doses die plasmaconcentraties (AUC) opleverden die tot ongeveer tweemaal groter zijn dan de humane plasma-AUC bij de maximale aanbevolen humane dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lacosamide heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Behandeling met lacosamide is in verband gebracht met duizeligheid of wazig zien.

Derhalve moet patiënten worden afgeraden om te rijden of om mogelijk gevaarlijke machines te bedienen, totdat zij gewend zijn aan de effecten van lacosamide op hun vermogen dergelijke handelingen uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de analyse van gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met adjuvante therapie bij 1308 patiënten met partieel beginnende aanvallen, werd door in totaal 61,9% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 35,2% van de naar placebo gerandomiseerde

patiënten melding gemaakt van ten minste 1 bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) bij behandeling met lacosamide waren duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en diplopie. Deze waren doorgaans licht tot matig in intensiteit. Sommige waren dosisgerelateerd en konden worden verlicht door de dosis te reduceren. De incidentie en ernst van de bijwerkingen ter plaatse van het centrale zenuwstelsel en de gastro-intestinale bijwerkingen namen doorgaans na verloop van tijd af.

In al deze gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van bijwerkingen 12,2% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 1,6% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten. De meest voorkomende bijwerking die resulteerde in een stopzetting van de behandeling met lacosamide was duizeligheid.

Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel zoals duizeligheid kunnen vaker voorkomen na een oplaaddosis.

Op basis van de analyse van gegevens van een klinisch ‘non-inferiority’-onderzoek over monotherapie die lacosamide met een Controlled Release (CR) van carbamazepine vergelijkt, waren de meest gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 10\%$) van lacosamide hoofdpijn en duizeligheid. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 10,6% van de patiënten die met lacosamide behandeld werden en 15,6% van de patiënten die met carbamazepine CR behandeld werden.

Het veiligheidsprofiel van lacosamide dat werd gemeld in een onderzoek uitgevoerd bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen stemde overeen met het veiligheidsprofiel gemeld op basis van de gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met partieel beginnende aanvallen. Bijkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen waren myoklonische epilepsie (2,5% in de lacosamidegroep en 0% in de placebogroep) en ataxie (3,3% in de lacosamidegroep en 0% in de placebogroep). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en somnolentie. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in een stopzetting van de behandeling met lacosamide waren duizeligheid en zelfmoordgedachten. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 9,1% in de lacosamidegroep en 4,1% in de placebogroep.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

De tabel hieronder toont de frequenties van bijwerkingen die in klinische onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring werden gemeld. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose ⁽¹⁾
Immuunsysteem-aandoeningen			Geneesmiddelen-overgevoeligheid ⁽¹⁾	Geneesmiddel-gerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ^(1,2)
Psychische stoornissen		Depressie Verwardheidstoestand Insomnia ⁽¹⁾	Agressie Agitatie ⁽¹⁾ Eufore gemoedstoestand ⁽¹⁾ Psychotische stoornis ⁽¹⁾	

			Zelfmoordpoging ⁽¹⁾ Zelfmoordgedachten Hallucinatie ⁽¹⁾	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	Myoklonische aanvallen ⁽³⁾ Ataxie Evenwichtsstoornis Geheugenzwakte Cognitieve stoornis Somnolentie Tremor Nystagmus Hypo-esthesie Dysartrie Aandachtsstoornis Paresthesie	Syncope ⁽²⁾ Abnormale coördinatie Dyskinesie	Convulsie
Oogaandoeningen	Diplopie	Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus		
Hartaandoeningen			Atrioventriculair blok ^(1,2) Bradycardie ^(1,2) Boezemfibrilleren ^(1,2) Boezemfladder ^(1,2)	Ventriculaire tachyritmie ⁽¹⁾
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken Obstipatie Flatulentie Dyspepsie Droge mond Diarree		
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietesten ⁽²⁾ Leverenzym verhoogd (>2x ULN) ⁽¹⁾	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Huiduitslag ⁽¹⁾	Angio-oedeem ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson-syndroom ⁽¹⁾ Toxische epidermale necrolyse ⁽¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Loopstoornis Asthenie Vermoeidheid Prikkelbaarheid Dronken gevoel		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen Huidlaceratie Contusie		

⁽¹⁾ Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de post-marketingervaring.

⁽²⁾ Zie “Omschrijving van bijzondere bijwerkingen”.

⁽³⁾ Gerapporteerd in onderzoeken met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Het gebruik van lacosamide is in verband gebracht met een dosisafhankelijke verlenging van het PR-interval. Er kunnen bijwerkingen optreden die verband houden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie).

Eerstegraads AV-blok werd in adjuvante klinische onderzoeken bij epilepsiepatiënten soms gerapporteerd, met incidentiepercentages van 0,7%, 0%, 0,5% en 0% voor respectievelijk 200 mg, 400 mg, 600 mg lacosamide of placebo. In deze studies werd geen tweedegraads of hogere graad AV-blok waargenomen. In de post-marketingervaring werden wel gevallen gemeld van tweede- en derdegraads AV-blok, die geassocieerd werden met een behandeling met lacosamide. In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, was de toename van het PR-interval tussen lacosamide en carbamazepine vergelijkbaar.

Syncope werd in gecombineerde klinische onderzoeken over adjuvante therapie soms gerapporteerd, waarbij het incidentiepercentage voor met lacosamide (n=944) behandelde epilepsiepatiënten (0,1%) niet verschilde van dat met placebo (n=364) behandelde epilepsiepatiënten (0,3%). In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, werd syncope gerapporteerd bij 7/444 (1,6%) met lacosamide behandelde patiënten en bij 1/442 (0,2%) met carbamazepine CR behandelde patiënten.

Boezemfibrilleren of boezemfladderen werden niet gerapporteerd in klinische kortetermijnonderzoeken; maar van beiden werd wel melding gemaakt in open-label epilepsie-onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring.

Laboratoriumafwijkingen

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen die, gelijktijdig met lacosamide, 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten, zijn afwijkende leverfunctietesten waargenomen. Bij 0,7% (7/935) van de met lacosamide behandelde patiënten en 0% (0/356) van de met placebo behandelde patiënten was sprake van verhogingen van ALAT tot $\geq 3 \times$ ULN.

Multi-orgaan overgevoelighedsreacties

Bij patiënten die met sommige anti-epileptica werden behandeld is melding gemaakt van multi-orgaan overgevoelighedsreacties (ook bekend als geneesmiddelgerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, DRESS). Deze reacties komen op verschillende manieren tot uiting, maar worden gekenmerkt door koorts en huiduitslag en kunnen in verband worden gebracht met de betrokkenheid van verschillende orgaansystemen. Als een multi-orgaan overgevoelighedsreactie wordt vermoed, dient de behandeling met lacosamide te worden gestaakt.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van lacosamide in placebogecontroleerde (255 patiënten van 1 maand tot minder dan 4 jaar oud en 343 patiënten van 4 jaar tot minder dan 17 jaar oud) en open-label klinische studies (847 patiënten van 1 maand tot minder dan of gelijk aan 18 jaar oud) bij gebruik als adjuvante therapie bij pediatrische patiënten met partieel beginnende aanvallen, kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen. Aangezien de beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar beperkt zijn, is lacosamide in deze leeftijdsgroep niet geïndiceerd.

De bijkomende bijwerkingen die bij pediatrische patiënten zijn waargenomen, waren pyrexie, nasofaryngitis, faryngitis, verminderde eetlust, abnormaal gedrag en lethargie. Slaperigheid werd in de pediatrische populatie vaker gemeld ($\geq 1/10$) dan bij volwassenen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Ouderen

In de studie over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, lijken de soorten bijwerkingen gerelateerd aan lacosamide bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 65 jaar. Er werd echter een hogere incidentie (verschil van $\geq 5\%$) van valpartijen, diarree en tremor gerapporteerd bij oudere patiënten in vergelijking met jongere volwassen patiënten. De meest voorkomende, hartgerelateerde bijwerking die bij ouderen werd gerapporteerd, vergeleken met de jongere volwassen populatie, was eerstegraads AV-blok. Bij lacosamide werd dit bij 4,8% (3/62) van de oudere patiënten versus 1,6% (6/382) van de jongere volwassen patiënten gerapporteerd. Het percentage stopzetting door bijwerkingen dat bij lacosamide werd vastgesteld was 21,0% (13/62) bij oudere patiënten versus 9,2% (35/382) bij jongere volwassen patiënten. Deze verschillen tussen ouderen en jongere volwassen patiënten waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij de actieve vergelijkingsgroep vastgesteld werden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De waargenomen symptomen na een accidentele of intentionele overdosis lacosamide hebben hoofdzakelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel en het maag-darmstelsel.

- Het type bijwerkingen bij patiënten die blootgesteld waren aan doses hoger dan 400 mg tot 800 mg vertoonde geen klinische verschillen met die bij patiënten die aanbevolen doseringen lacosamide kregen toegediend.
- Gerapporteerde reacties na een inname van meer dan 800 mg zijn duizeligheid, nausea, braken, insulten (gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, status epilepticus). Hartgeleidingsstoornissen, shock en coma werden ook waargenomen. Een noodlottige afloop werd gerapporteerd bij patiënten na de inname van een eenmalige acute overdosis van meerdere grammen lacosamide.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek tegengif voor een overdosis met lacosamide. Tot de behandeling van een overdosis lacosamide behoren onder meer algemeen ondersteunende maatregelen en, indien nodig, ook hemodialyse (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica; ATC-code: N03AX18

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide), is een gefunctionaliseerd aminozuur.

Het exacte werkingsmechanisme waardoor lacosamide zijn anti-epileptisch effect bij de mens uitoefent, is nog niet geheel verklaard. In *in vitro* elektrofysiologisch onderzoek werd aangetoond dat lacosamide de langzame inactivering van spanningsafhankelijke natriumkanalen selectief versterkt, wat resulteert in stabilisatie van hyperexciteerbare neuronale membranen.

Farmacodynamische effecten

In een breed spectrum diermodellen met partiële en primair gegeneraliseerde aanvallen beschermde lacosamide tegen aanvallen en vertraagde het de ontwikkeling van 'kindling'.

In niet-klinische experimenten vertoonde lacosamide in combinatie met levetiracetam, carbamazepine, fenytoïne, valproaat, lamotrigine, topiramaat of gabapentine synergistische of aanvullende anticonvulsieve effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (partieel beginnende aanvallen)

Volwassen patiënten

Monotherapie

De werkzaamheid van lacosamide als monotherapie werd vastgesteld in een dubbelblinde, parallelgroep, 'non-inferiority'-vergelijking met carbamazepine CR bij 886 patiënten van 16 jaar of ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten niet-geprovoceerde, partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie hebben. De patiënten werden gerandomiseerd en kregen carbamazepine CR of lacosamide, in tabletvorm, in een verhouding van 1:1. De dosis was gebaseerd op dosisrespons en varieerde van 400 tot 1200 mg/dag voor carbamazepine CR en van 200 tot 600 mg/dag voor lacosamide. De behandeling duurde maximaal 121 weken, afhankelijk van de respons.

De geschatte percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen was 89,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 91,1% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten gebruik makend van de Kaplan-Meier overlevingsanalyse. Het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was -1,3% (95% BI: -5,5; 2,8). De Kaplan-Meier schattingen voor het 12 maanden lang vrij zijn van aanvallen waren 77,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 82,7% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten.

De percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen bij oudere patiënten vanaf 65 jaar (62 patiënten voor lacosamide, 57 patiënten voor carbamazepine CR) waren vergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen. De percentages waren ook vergelijkbaar met de percentages die bij de algehele patiëntgroepen werden vastgesteld. Bij de oudere populatie was de onderhoudsdosis lacosamide 200 mg/dag bij 55 patiënten (88,7%) en 400 mg/dag bij 6 patiënten (9,7%). Bij 1 patiënt (1,6%) was de dosis verhoogd tot meer dan 400 mg/dag.

Conversie naar monotherapie

De werkzaamheid en veiligheid van lacosamide tijdens de conversie naar monotherapie werden beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met een historische controlegroep. In deze studie werden 425 patiënten van 16 tot 70 jaar met ongecontroleerde, partieel beginnende aanvallen en die stabiele doses van 1 of 2 gecommercialiseerde anti-epileptica namen, gerandomiseerd om overgezet te worden op lacosamide monotherapie (ofwel 400 mg/dag ofwel 300 mg/dag in een verhouding van 3:1). Bij behandelde patiënten die titratie voltooiden en anti-epileptica begonnen af te bouwen (284 respectievelijk 99) werd monotherapie bij 71,5% respectievelijk 70,7% van de patiënten voortgezet gedurende 57-105 dagen (mediaan: 71 dagen), langer dan de beoogde observatieperiode van 70 dagen.

Adjuvante therapie

De werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie in de aanbevolen dosis (200 mg per dag, 400 mg per dag) werd vastgesteld in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken in meerdere centra met een 12 weken durende onderhoudsperiode. In gecontroleerde onderzoeken werd aangetoond dat ook een adjuvante behandeling met lacosamide 600 mg per dag werkzaam was; hoewel de werkzaamheid vergelijkbaar was met 400 mg per dag, werd deze dosis, vanwege bijwerkingen die verband hielden met het centrale zenuwstelsel en het maagdarmsstelsel, door de patiënten minder goed verdragen. Daarom wordt een dosis van 600 mg per dag niet aanbevolen. De aanbevolen maximale dosis bedraagt 400 mg per dag. Deze onderzoeken, waaraan 1308 patiënten met een voorgeschiedenis van gemiddeld 23 jaar partieel beginnende aanvallen deelnamen, werden opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van lacosamide te beoordelen bij gelijktijdige toediening van 1 tot 3 anti-epileptica bij patiënten met ongecontroleerde partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie. In totaal was de proportie proefpersonen met een reductie van 50% in

de aanvalsfrequentie 23%, 34% en 40% voor respectievelijk placebo, lacosamide 200 mg per dag en lacosamide 400 mg per dag.

De farmacokinetiek en veiligheid van een enkele oplaaddosis intraveneus toegediende lacosamide werden vastgesteld in een multicentrisch open-label onderzoek voor evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van snelle initiatie van lacosamide d.m.v. een enkele intraveneuze oplaaddosis (met 200 mg) gevolgd door orale toediening tweemaal daags (equivalent aan de intraveneuze dosis) als adjuvante behandeling bij volwassen proefpersonen van 16-60 jaar met partieel beginnende aanvallen.

Pediatrische patiënten

Partieel beginnende aanvallen hebben een vergelijkbare pathofysiologie en klinische expressie bij kinderen vanaf 2 jaar en bij volwassenen. De werkzaamheid van lacosamide bij kinderen van 2 jaar en ouder is geëxtrapoleerd uit gegevens van adolescenten en volwassenen met partieel beginnende aanvallen. Een vergelijkbare respons werd verwacht op voorwaarde dat de pediatrische dosisaanpassingen toegepast zijn (zie rubriek 4.2) en de veiligheid aangetoond is (zie rubriek 4.8). De door dit extrapolatieprincipe ondersteunde werkzaamheid werd bevestigd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie. De studie bestond uit een baselineperiode van 8 weken, gevolgd door een titratieperiode van 6 weken. In aanmerking komende patiënten waren patiënten die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot ≤ 3 anti-epileptica, die nog steeds minstens 2 partieel beginnende aanvallen hadden in de 4 weken voorafgaand aan de screening waarbij de aanvalsvrije fase nooit langer duurde dan 21 dagen in de periode van 8 weken voorafgaand aan de overgang naar de baselineperiode, en die werden gerandomiseerd naar het krijgen van placebo (n=172) of lacosamide (n=171).

Voor de dosering werd gestart met een dosis van 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen verdeeld in 2 doses. Tijdens de titratieperiode werden de doses lacosamide met wekelijkse intervallen aangepast in stappen van 1 of 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 50 of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen, om tot het beoogde dosisbereik voor de onderhoudsperiode te komen.

De proefpersonen moesten de minimaal beoogde dosis voor hun gewichtsklasse voor de laatste 3 dagen van de titratieperiode hebben bereikt om in aanmerking te komen voor de onderhoudsperiode van 10 weken. De dosis lacosamide diende gedurende de volledige onderhoudsperiode stabiel te blijven bij de proefpersonen, of ze werden teruggetrokken en overgebracht naar de periode voor geblindeerde dosisafbouw.

Tussen de lacosamidegroep en de placebogroep werd een statistisch significante ($p=0,0003$) en klinisch relevante afname waargenomen van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode. De procentuele afname tegenover placebo op basis van covariantieanalyse was 31,72% (95% -BI: 16,342; 44,277).

In totaal was het percentage proefpersonen met een afname van minstens 50% van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode 52,9% in de lacosamidegroep, in vergelijking met 33,3% in de placebogroep.

De beoordeling van de kwaliteit van leven aan de hand van de *Pediatric Quality of Life Inventory* wees uit dat bij de proefpersonen in zowel de lacosamide- als de placebogroep de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gedurende de volledige behandelingsperiode vergelijkbaar en stabiel was.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)
werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie die primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hebben, werd vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch onderzoek met parallelle groepen. Het onderzoek omvatte een historische baselineperiode van 12 weken, een prospectieve baselineperiode van 4 weken en een behandelingsperiode van 24 weken (die bestond uit een titratieperiode van 6 weken en een onderhoudsperiode van 18 weken). In aanmerking komende patiënten die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot 3 anti-epileptica en die ten minste 3 gedocumenteerde primair

gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden in de baselineperiode van in totaal 16 weken, werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om lacosamide of placebo te krijgen (patiënten in de full analysis set: lacosamide n=118, placebo n=121; waarvan 8 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 4 tot < 12 jaar en 16 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 12 tot < 18 jaar werden behandeld met lacosamide en respectievelijk 9 en 16 patiënten met placebo).

De dosis van de patiënten werd getitreerd naar de voor de onderhoudsperiode beoogde dosis van 12 mg/kg/dag bij patiënten die minder dan 30 kg wogen, 8 mg/kg/dag bij patiënten die 30 tot minder dan 50 kg wogen of 400 mg/dag bij patiënten die 50 kg of meer wogen.

Variabele parameter werkzaamheid	Placebo n=121	Lacosamide n=118
Tijd tot 2e primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval		
Mediaan (dagen)	77,0	-
95% BI	49,0, 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Hazardratio	0,540	
95% BI	0,377, 0,774	
p-waarde	< 0,001	
Aanvalsvrijheid		
Gestratificeerde Kaplan-Meier-schatting (%)	17,2	31,3
95% BI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamide – Placebo	14,1	
95% BI	3,2, 25,1	
p-waarde	0,011	

Opmerking: voor de lacosamidegroep kon de mediane tijd tot de tweede primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval niet worden geschat met Kaplan-Meier-methoden omdat $>50\%$ van de patiënten geen tweede primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval had voor dag 166.

De bevindingen in de pediatrie subgroep stemden overeen met de resultaten van de totale populatie voor de primaire, secundaire en andere werkzaamheidseindpunten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lacosamide wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid van lacosamide tabletten is ongeveer 100%. Na orale toediening neemt de plasmaconcentratie van onveranderd lacosamide snel toe en de C_{max} wordt ongeveer 0,5 tot 4 uur na toediening bereikt. Voedsel is niet van invloed op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,6 l/kg. Lacosamide wordt voor minder dan 15% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Van de dosis wordt 95% als lacosamide en metabolieten in de urine uitgescheiden. Het metabolisme van lacosamide is nog niet volledig in beeld gebracht.

De belangrijkste in urine uitgescheiden verbindingen zijn onveranderd lacosamide (ongeveer 40% van de dosis) en de O-desmethylnmetaboliet voor minder dan 30%.

Een polaire fractie, waarvan wordt verondersteld dat het serinederivaten zijn, maakte in urine ongeveer 20% van het totaal uit, maar werd slechts in kleine hoeveelheden (0-2%) in humaan plasma van sommige proefpersonen gedetecteerd. In de urine werden kleine hoeveelheden (0,5-2%) andere metabolieten aangetroffen.

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylmetaboliet te katalyseren, maar het voornaamste hierbij betrokken iso-enzym is *in vivo* niet bevestigd. Er werd geen klinisch relevant verschil in lacosamide blootstelling waargenomen wanneer de farmacokinetiek ervan in snelle metaboliseerders (EM's, met een functioneel CYP2C19) en in trage metaboliseerders (PM's, zonder functioneel CYP2C19) werd vergeleken. Bovendien liet een interactie-onderzoek met omeprazol (CYP2C19-remmer) geen klinisch relevante veranderingen in de plasmaconcentraties van lacosamide zien, wat erop wijst dat de betekenis van deze metaboliseroute klein is.

De plasmaconcentratie van O-desmethyl-lacosamide is ongeveer 15% van de concentratie van lacosamide in plasma. Deze metaboliet heeft geen bekende farmacologische activiteit.

Eliminatie

Lacosamide wordt voornamelijk door renale excretie en biotransformatie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Na orale en intraveneuze toediening van radioactief gelabeld lacosamide werd ongeveer 95% van de toegediende radioactiviteit in de urine teruggevonden en minder dan 0,5% in de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van lacosamide is ongeveer 13 uur. De farmacokinetiek is dosisproportioneel en constant in de tijd, met een lage *intra*- en *inter*individuele variabiliteit. Na toediening tweemaal daags worden na een periode van 3 dagen steady-state-plasmaconcentraties bereikt. De plasmaconcentratie neemt met een accumulatiefactor van ongeveer 2 toe.

Een enkele oplaaddosis van 200 mg benadert steady-state-concentraties die vergelijkbaar zijn met een orale toediening van 100 mg tweemaal daags.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Geslacht

Uit klinisch onderzoek blijkt dat het geslacht geen klinisch significante invloed heeft op de plasmaconcentraties van lacosamide.

Nierfunctiestoornis

In vergelijking met gezonde proefpersonen nam de AUC van lacosamide met ongeveer 30% toe bij patiënten met een lichte en matig-ernstige nierfunctiestoornis en met 60% bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een nieraandoening in het eindstadium waarbij hemodialyse vereist was, terwijl de C_{max} hetzelfde bleef.

Lacosamide wordt door hemodialyse effectief uit plasma verwijderd. Na een hemodialysebehandeling van 4 uur was de AUC van lacosamide met ongeveer 50% gedaald. Daarom wordt na hemodialyse aanvulling van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis was de blootstelling aan de O-desmethylmetaboliet enkele malen verhoogd. Bij patiënten met een nieraandoening in het eindstadium en in afwezigheid van hemodialyse waren de spiegels verhoogd; tijdens de bemonstering gedurende 24 uur stegen de spiegels continue. Het is niet bekend of bij personen met een nieraandoening in het eindstadium de verhoogde blootstelling aan de metaboliet kan leiden tot bijwerkingen, maar een farmacologische werking van de metaboliet is niet vastgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) werden hogere plasmaconcentraties lacosamide waargenomen (een ongeveer 50% hogere AUC_{norm}). De hogere blootstelling was gedeeltelijk het gevolg van de verminderde nierfunctie van de onderzochte proefpersonen. Het werd geschat dat de daling van de niet-renale klaring bij de patiënten die aan het onderzoek deelnamen, een stijging van 20% in de AUC van lacosamide veroorzaakte. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de farmacokinetiek van lacosamide niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

In een onderzoek bij oudere mannen en vrouwen, waaronder 4 patiënten ouder dan 75 jaar, was, vergeleken met jonge mannen, de AUC met respectievelijk ongeveer 30 en 50% verhoogd. Dit houdt

gedeeltelijk verband met een lager lichaamsgewicht. Het genormaliseerde verschil voor wat betreft het lichaamsgewicht was respectievelijk 26 en 23%. Een verhoogde variabiliteit in blootstelling werd ook waargenomen. In deze studie was bij oudere proefpersonen de renale klaring van lacosamide slechts licht verminderd.

Een algemene dosisvermindering wordt niet nodig geacht, tenzij sprake is van een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Het pediatrische farmacokinetische profiel van lacosamide werd vastgesteld in een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte plasmaconcentratiegegevens verkregen in zes placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische studies en vijf open-label studies bij 1655 volwassen en pediatrische patiënten met epilepsie van 1 maand tot 17 jaar oud. Drie van deze studies werden uitgevoerd bij volwassenen, 7 bij pediatrische patiënten en 1 bij een gemengde populatie. De toegediende doses lacosamide varieerden van 2 tot 17,8 mg/kg/dag bij een tweemaaldaagse inname, met een maximum van 600 mg/dag.

De typische plasmaklaring werd geschat op 0,46 l/u, 0,81 l/u, 1,03 l/u en 1,34 l/u voor pediatrische patiënten met een gewicht van respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg. Ter vergelijking, de plasmaklaring bij volwassen patiënten (met een lichaamsgewicht van 70 kg) werd geschat op 1,74 l/u. Een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte farmacokinetische monsters uit een onderzoek met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen liet een vergelijkbare blootstelling zien bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en bij patiënten met partieel beginnende aanvallen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek waren de verkregen plasmaconcentraties van lacosamide gelijk aan of slechts marginaal hoger dan die werden waargenomen bij patiënten die met lacosamide werden behandeld, waardoor kleine of niet-bestaande marges voor menselijke blootstelling resteren.

In een onderzoek bij onder narcose gebrachte honden op het gebied van veiligheidsfarmacologie werd na intraveneuze toediening van lacosamide, zeer waarschijnlijk als gevolg van een cardiodepressieve werking, een voorbijgaande toename van het PR-interval en de duur van het QRS-complex en een daling van de bloeddruk aangetoond. Deze voorbijgaande veranderingen traden op in hetzelfde concentratiebereik als na de aanbevolen maximale klinische dosering. Bij onder narcose gebrachte honden en Cynomolgus apen werden bij intraveneuze doses van 15-60 mg/kg een verlangzaming van de boezem- en kamergeleiding, atrioventriculair blok en atrioventriculaire dissociatie waargenomen. In de studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden vanaf ongeveer 3 maal de menselijke blootstelling bij ratten lichte reversibele leververanderingen waargenomen. Tot deze veranderingen behoorden een hoger orgaangewicht, hypertrofie van hepatocyten, een toename van de serumconcentraties van leverenzymen en een toename van totaal cholesterol en triglyceriden. Afgezien van de hypertrofie van hepatocyten werden geen verdere histopathologische veranderingen waargenomen.

In onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij knaagdieren en konijnen werden bij ratten bij maternale toxische dosis, overeenkomend met systemische blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de verwachte klinische blootstelling, geen teratogene effecten waargenomen, maar wel een toename van het aantal doodgeboren jongen en van de sterfte van de jongen in de peripartumperiode en van een enigszins gereduceerde hoeveelheid levend geboren jongen per nest en een lager lichaamsgewicht van de jongen. Omdat bij dieren geen hogere blootstellingsniveaus konden worden getest vanwege de maternale toxiciteit zijn de gegevens onvoldoende voor het volledig karakteriseren van het embryo-/foetotoxisch en teratogeen potentieel van lacosamide.

Uit onderzoek bij ratten bleek dat lacosamide en/of zijn metaboliëten snel de placentaire barrière passeren.

Bij jonge ratten en honden verschillen de vormen van toxiciteit kwalitatief niet van de vormen van toxiciteit die bij volwassen dieren worden waargenomen. Bij jonge ratten werd een lager lichaamsgewicht waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die gelijkwaardig waren aan de verwachte klinische blootstelling. Bij jonge honden begonnen tijdelijke en dosisgerelateerde klinische symptomen van het centraal zenuwstelsel zichtbaar te worden bij systemische blootstellingen onder de verwachte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
indigotine (E132)
lecithine (soja)

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)
lecithine (soja)
geel ijzeroxide (E172)

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol

talk
titaandioxide (E171)
lecithine (soja)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)
lecithine (soja)
indigotine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lacosamide Accord filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC-PVdC/Aluminium.

Verpakkingen van 14, 56, 60 of 168 tabletten.

Verpakkingen van 14x1 of 56x1 tablet in geperforeerde eenheidsdosisblisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

EU/1/17/1230/001-004

EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/17/1230/005-008

EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

EU/1/17/1230/009-012

EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

EU/1/17/1230/013-016

EU/1/17/1230/023-024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Behandelingsstartpakket (uitsluitend voor adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen)

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 50 mg lacosamide.

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 100 mg lacosamide.

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 150 mg lacosamide.

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 200 mg lacosamide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

50 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,105 mg lecithine (soja)
100 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,210 mg lecithine (soja)
150 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,315 mg lecithine (soja)
200 mg: elke filmomhulde tablet bevat 0,420 mg lecithine (soja)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 10,3 x 4,8 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "50" op de andere kant.

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

Donkergele, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 13,0 x 6,0 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "100" op de andere kant.

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

Zalmkleurige, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 15,0 x 6,9 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "150" op de andere kant.

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 16,4 x 7,6 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "200" op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lacosamide Accord is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.

Lacosamide Accord is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De arts dient de meest geschikte formulering en sterkte voor te schrijven op basis van gewicht en dosis.

Lacosamide moet tweemaal daags met een tussentijd van ongeveer 12 uur worden ingenomen.

Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt de instructie te krijgen om de vergeten dosis onmiddellijk in te nemen en de volgende dosis lacosamide op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als de patiënt de vergeten dosis opmerkt op het moment dat er minder dan 6 uur resteert tot de volgende geplande dosis, dient de patiënt de instructie te krijgen om te wachten met het innemen van de volgende dosis lacosamide tot het gebruikelijke tijdstip. Patiënten mogen geen dubbele dosis nemen.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

Monotherapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).

Behandeling met lacosamide kan ook gestart worden met een dosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag), ter beoordeling door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen.

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 300 mg (600 mg/dag).

Bij patiënten die een dosis bereikt hebben die hoger is dan 400 mg/dag en die een bijkomend anti-epilepticum nodig hebben, moet de onderstaande aanbevolen dosering voor adjuvante therapie gevolgd worden.

Adjuvante therapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag).

Het Lacosamide Accord behandelingsstartpakket bevat 4 verschillende verpakkingen (een voor elke tabletsterkte) met elk 14 tabletten, voor de eerste 2 tot 4 weken therapie, afhankelijk van de respons en tolerantie van de patiënt. De verpakkingen hebben de opdruk 'week 1 (2, 3 of 4)'.

Op de eerste dag van de behandeling start de patiënt met tweemaal daags een Lacosamide Accord 50 mg tablet (100 mg/dag). Gedurende de tweede week neemt de patiënt tweemaal daags een Lacosamide Accord 100 mg tablet in (200 mg/dag).

Afhankelijk van de respons en tolerantie kan in de derde week tweemaal daags een Lacosamide Accord 150 mg tablet (300 mg/dag) en in de vierde week tweemaal daags een Lacosamide Accord 200 mg tablet (400 mg/dag) worden ingenomen.

Stopzetting

Als er met lacosamide moet worden gestopt, wordt het aanbevolen om de dosis geleidelijk te verlagen met wekelijkse stappen van 4 mg/kg/dag (voor patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg) of 200 mg/dag (voor patiënten met een gewicht van 50 kg of meer) voor patiënten die een dosis lacosamide van respectievelijk ≥ 6 mg/kg/dag of ≥ 300 mg/dag hebben bereikt. Indien medisch noodzakelijk kan een langzamere afbouw met wekelijkse stappen van 2 mg/kg/dag of 100 mg/dag worden overwogen,

Bij patiënten die ernstige hartritmestoornissen ontwikkelen, moet men het klinisch voordeel afwegen tegen het risico. Indien nodig moet men lacosamide stopzetten.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere patiënten is geen dosisreductie noodzakelijk. Een leeftijdsgebonden verminderde nierklaring met een stijging van de AUC-spiegels zou moeten worden overwogen bij oudere patiënten (zie de paragraaf 'Nierfunctiestoornis' hieronder en rubriek 5.2). De klinische gegevens bij oudere patiënten met epilepsie zijn beperkt, in het bijzonder voor doses hoger dan 400 mg/dag (zie rubriek 4.4, 4.8, en 5.1).

Nierfunctiestoornis

Bij volwassen en pediatrie patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} > 30$ ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) of met een nierziekte in het eindstadium wordt een maximale dosis van 250 mg/dag aanbevolen. Bij pediatrie patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) of met een nierziekte in het eindstadium wordt een verlaging van de maximale dosis met 25% aanbevolen. Voor alle patiënten die hemodialyse nodig hebben wordt een supplement van maximaal 50% van de verdeelde dagelijkse dosis, direct na afloop van de hemodialyse, aanbevolen. Behandeling van patiënten met een nierziekte in het eindstadium dient met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden vanwege de beperkte klinische ervaring en de accumulatie van een metaboliet (met een niet bekende farmacologische activiteit). Bij alle patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosistitratie met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis wordt een maximale dosis van 300 mg/dag aanbevolen. Bij deze patiënten moet de dosistitratie met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden waarbij rekening moet worden gehouden met eventueel gelijktijdig bestaande nierfunctiestoornis. Op basis van gegevens bij volwassenen dient bij pediatrie patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis, een verlaging van de maximale dosis met 25% te worden toegepast. De farmacokinetiek van lacosamide is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Lacosamide mag enkel aan volwassen en pediatrie patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis toegediend worden als er rekening mee wordt gehouden dat de verwachte therapeutische voordelen tegen de potentiële risico's opwegen. Door de ziekteactiviteit en de potentiële bijwerkingen bij de patiënt aandachtig te observeren kan dosisaanpassing nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer

De dosis bij adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen (zie hierboven).

Kinderen vanaf 2 jaar en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg

Deze afleveringsvorm is niet geschikt voor deze categorie patiënten.

Kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van lacosamide bij kinderen jonger dan 2 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lacosamide filmomhulde tabletten moeten oraal ingenomen worden.

Lacosamide kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV-) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde klinische placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica heeft eveneens een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico bij lacosamide niet uit. Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een passende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen (zie rubriek 4.8).

Hartritme en geleiding

In klinisch onderzoek is tijdens het gebruik van lacosamide dosisgerelateerde verlenging van het PR-interval waargenomen. Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met onderliggende proarritmische aandoeningen, zoals patiënten met bekende hartgeleidingsproblemen of een ernstige hartaandoening (bijv. myocardischemie/infarct, hartfalen, een structurele hartaandoening of natriumkanalopathieën) of patiënten behandeld met geneesmiddelen die van invloed zijn op de geleiding van het hart, waaronder antiaritmica en natriumkanalblokkerende anti-epileptica (zie rubriek 4.5) en ook bij oudere patiënten.

Bij deze patiënten moet het uitvoeren van een ECG overwogen worden vóór een verhoging van de lacosamidedosis boven 400 mg/dag en nadat lacosamide naar steady state getitreerd is.

In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met lacosamide bij epilepsiepatiënten werden boezemfibrilleren of boezemfladder niet gerapporteerd; beide zijn echter gerapporteerd in open-label onderzoeken bij epilepsie en post-marketing.

Post-marketing is AV-blok (inclusief tweedegraads-AV-blok of hoger) gerapporteerd. Bij patiënten met proarritmische aandoeningen is ventriculaire tachyarritmie gerapporteerd. In zeldzame gevallen hebben deze incidenten geleid tot asystolie, een hartstilstand en overlijden bij patiënten met onderliggende proarritmische aandoeningen.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de verschijnselen van hartritmestoornissen (bijv. een langzame, snelle of onregelmatige pols, hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen). Patiënten dienen te worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies te vragen als deze verschijnselen optreden.

Duizeligheid

Behandeling met lacosamide is in verband gebracht met duizeligheid, waardoor het optreden van door een ongeval veroorzaakt letsel of vallen zou kunnen toenemen. Daarom moet patiënten worden aangeraden voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de potentiële effecten van het geneesmiddel (zie rubriek 4.8).

Kans op voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen

Voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen zijn gemeld bij zowel volwassen als pediatrie patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, en met name tijdens het titreren. Bij patiënten die meer dan één type aanvallen hebben, dient het waargenomen voordeel waarbij het ene type aanval onder controle is, afgewogen te worden tegen een eventueel waargenomen verslechtering van een ander type aanval.

Kans op elektroklinische verslechtering bij specifieke pediatrie epilepsiesyndromen.

De veiligheid en werkzaamheid van lacosamide bij pediatrie patiënten met epilepsiesyndromen waarbij focale en gegeneraliseerde aanvallen naast elkaar kunnen bestaan, zijn niet vastgesteld.

Hulpstoffen

Lacosamide Accord bevat sojalecithine. Daarom moet dit middel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze in verband gebracht kunnen worden met een verlenging van het PR-interval (waaronder natriumkanalblokkerende anti-epileptica) en bij patiënten die worden behandeld met antiaritmica. Echter, een subgroepanalyse bij klinische onderzoeken duidde niet op een verdere verlenging van het PR-interval bij patiënten die naast lacosamide gelijktijdig carbamazepine of lamotrigine gebruikten.

In-vitro-gegevens

Uit de gegevens blijkt over het algemeen dat lacosamide een laag interactiepotentieel heeft. Uit de gegevens blijkt over het algemeen dat lacosamide een laag interactiepotentieel heeft. *In-vitro*-onderzoek wijst erop dat de enzymen CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9 niet worden geïnduceerd en dat CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP2E1 niet worden geremd door lacosamide bij plasmaconcentraties die in klinisch onderzoek werden waargenomen. Een *in-vitro*-onderzoek toonde aan dat lacosamide in de darmen niet getransporteerd wordt door P-glycoproteïne. Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylmetabooliet te katalyseren.

In-vivo-gegevens

CYP2C19 en CYP3A4 worden door lacosamide niet in klinisch relevante mate geremd of geïnduceerd. Lacosamide had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4; dosering lacosamide 200 mg tweemaal daags) maar de C_{max} van midazolam was enigszins verhoogd (30%). Lacosamide had geen invloed op de farmacokinetiek van omeprazol (gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4; dosering lacosamide 300 mg tweemaal daags). De CYP2C19-remmer omeprazol (40 mg eenmaal daags) gaf geen aanleiding tot een klinisch significante verandering in de blootstelling aan lacosamide. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat matige CYP2C19-remmers in klinische relevante mate invloed hebben op de systemische blootstelling aan lacosamide.

Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige behandeling met sterke remmers van CYP2C9 (bijv. fluconazol) en CYP3A4 (bijv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine), omdat dit kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan lacosamide. Dergelijke interacties zijn niet *in vivo* vastgesteld, maar zijn, gebaseerd op *in-vitro*-gegevens, mogelijk.

Sterke enzyminductoren zoals rifampicine of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen in geringe mate de systemische blootstelling aan lacosamide verminderen. Het beginnen of stopzetten van de behandeling met deze enzyminductoren moet daarom met voorzichtigheid plaatsvinden.

Anti-epileptica

In onderzoek naar interacties had lacosamide geen significante invloed op de plasmaconcentraties van carbamazepine en valproïnezuur. De plasmaconcentraties van lacosamide werden niet door carbamazepine en valproïnezuur beïnvloed. In farmacokinetische populatieanalyses in verschillende leeftijdsgroepen werd geschat dat gelijktijdige behandeling met andere enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital in verschillende doses) de totale systemische blootstelling aan lacosamide met 25% deed dalen bij volwassenen en met 17% bij pediatrische patiënten.

Orale anticonceptiva

In een onderzoek naar interacties werd geen klinisch relevante interactie waargenomen tussen lacosamide en de orale anticonceptiva ethinyloestradiol en levonorgestrel. De progesteronconcentraties werden niet beïnvloed wanneer de geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Overig

Onderzoek naar interacties toonde aan dat lacosamide geen effect had op de farmacokinetiek van digoxine. Er was geen klinisch relevante interactie tussen lacosamide en metformine. De gelijktijdige toediening van warfarine met lacosamide brengt geen klinisch relevante verandering teweeg in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens zijn over de interactie van lacosamide met alcohol, kan een farmacodynamisch effect niet worden uitgesloten.

Lacosamide heeft een lage eiwitbinding van minder dan 15%. Daarom worden klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen door competitie om eiwitbindingsplaatsen onwaarschijnlijk geacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Artsen dienen gezinsplanning en anticonceptie te bespreken met vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die lacosamide gebruiken (zie 'Zwangerschap')

Als een vrouw besluit om zwanger te worden, dient het gebruik van lacosamide zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd.

Zwangerschap

Risico in verband met epilepsie en het gebruik van anti-epileptica in het algemeen.

Van alle anti-epileptica werd aangetoond dat in het nageslacht van behandelde vrouwen met epilepsie de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal hoger ligt dan het percentage van ongeveer 3% in de algehele populatie. In de behandelde populatie werd bij polytherapie een toename in misvormingen waargenomen; de mate waarin dat het gevolg was van de behandeling en/of de aandoening werd echter niet verklaard.

Bovendien mag een effectieve behandeling met anti-epileptica niet worden onderbroken, omdat verergering van de aandoening voor zowel de moeder als de foetus nadelig is.

Risico in verband met het gebruik van lacosamide

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van lacosamide bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren bleken geen teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar bij maternaal toxische doses werd bij ratten en konijnen embryonale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Lacosamide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk (wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus). Wanneer vrouwen besluiten zwanger te worden, moet het gebruik van dit product zorgvuldig worden heroverwogen.

Borstvoeding

Lacosamide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen om de borstvoeding te staken tijdens de behandeling met lacosamide.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid of voortplanting bij de mannelijke of vrouwelijke rat blootgesteld aan doses die plasmaconcentraties (AUC) opleverden die tot ongeveer tweemaal groter zijn dan de humane plasma-AUC bij de maximale aanbevolen humane dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lacosamide heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Behandeling met lacosamide is in verband gebracht met duizeligheid of wazig zien. Derhalve moet patiënten worden afgeraden om te rijden of om mogelijk gevaarlijke machines te bedienen, totdat zij gewend zijn aan de effecten van lacosamide op hun vermogen dergelijke handelingen uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de analyse van gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met adjuvante therapie bij 1308 patiënten met partieel beginnende aanvallen, werd door in totaal 61,9% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 35,2% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten melding gemaakt van ten minste 1 bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) bij behandeling met lacosamide waren duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en diplopie. Deze waren doorgaans licht tot matig in intensiteit. Sommige waren dosisgerelateerd en konden worden verlicht door de dosis te reduceren. De incidentie en ernst van de bijwerkingen ter plaatse van het centrale zenuwstelsel en de gastro-intestinale bijwerkingen namen doorgaans na verloop van tijd af.

In al deze gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van bijwerkingen 12,2% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten

en 1,6% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten. De meest voorkomende bijwerking die resulteerde in een stopzetting van de behandeling met lacosamide was duizeligheid.

Op basis van de analyse van gegevens van een klinisch ‘non-inferiority’-onderzoek over monotherapie die lacosamide met een Controlled Release (CR) van carbamazepine vergelijkt, waren de meest gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 10\%$) van lacosamide hoofdpijn en duizeligheid. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 10,6% van de patiënten die met lacosamide behandeld werden en 15,6% van de patiënten die met carbamazepine CR behandeld werden.

Het veiligheidsprofiel van lacosamide dat werd gemeld in een onderzoek uitgevoerd bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen stemde overeen met het veiligheidsprofiel gemeld op basis van de gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met partieel beginnende aanvallen. Bijkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen waren myoklonische epilepsie (2,5% in de lacosamidegroep en 0% in de placebogroep) en ataxie (3,3% in de lacosamidegroep en 0% in de placebogroep). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en somnolentie. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in een stopzetting van de behandeling met lacosamide waren duizeligheid en zelfmoordgedachten. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 9,1% in de lacosamidegroep en 4,1% in de placebogroep.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

De tabel hieronder toont de frequenties van bijwerkingen die in klinische onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring werden gemeld. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoening en				Agranulocytose ⁽¹⁾
Immuunsysteem-aandoeningen			Geneesmiddelen-overgevoeligheid ⁽¹⁾	Geneesmiddel-gerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ^(1,2)
Psychische stoornissen		Depressie Verwardheidstoestand Insomnia ⁽¹⁾	Agressie Agitatie ⁽¹⁾ Euforie gemoedstoestand ⁽¹⁾ Psychotische stoornis ⁽¹⁾ Zelfmoordpoging ⁽¹⁾ Zelfmoordgedacht en Hallucinatie ⁽¹⁾	

Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	Myoklonische aanvallen ⁽³⁾ Ataxie Evenwichtsstoornis Geheugenzwakte Cognitieve stoornis Somnolentie Tremor Nystagmus Hypo-esthesie Dysartrie Aandachtsstoornis Paresthesie	Syncope ⁽²⁾ Abnormale coördinatie Dyskinesie	Convulsie
Oogaandoeningen	Diplopie	Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus		
Hartaandoeningen			Atrioventriculair blok ^(1,2) Bradycardie ^(1,2) Boezemfibrilleren ^(1,2) Boezemfladderen ^(1,2)	Ventriculaire tachyarritmie ⁽¹⁾
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken Obstipatie Flatulentie Dyspepsie Droge mond Diarree		
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietesten ⁽²⁾ Leverenzym verhoogd (>2x ULN) ⁽¹⁾	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Huiduitslag ⁽¹⁾	Angio-oedeem ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson-syndroom ⁽¹⁾ Toxische epidermale necrolyse ⁽¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Loopstoornis Asthenie Vermoeidheid Prikkelbaarheid Dronken gevoel		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen Huidlaceratie Contusie		

⁽¹⁾ Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de post-marketingervaring.

⁽²⁾ Zie “Omschrijving van bijzondere bijwerkingen”.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen		
---	--	--------------	--	--

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Loopstoornis Asthenie Vermoeidheid Prikkelbaarheid Dronken gevoel		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen Huidlaceratie Contusie		

⁽¹⁾ Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de post-marketingervaring.

⁽²⁾ Zie "Omschrijving van bijzondere bijwerkingen".

⁽³⁾ Gerapporteerd in onderzoeken met primair generaliseerde tonisch-klonische aanvallen.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Het gebruik van lacosamide is in verband gebracht met een dosisafhankelijke verlenging van het PR-interval. Er kunnen bijwerkingen optreden die verband houden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie).

Eerstegraads AV-blok werd in adjuvante klinische onderzoeken bij epilepsiepatiënten soms gerapporteerd, met incidentiepercentages van 0,7%, 0%, 0,5% en 0% voor respectievelijk 200 mg, 400 mg, 600 mg lacosamide of placebo. In deze studies werd geen tweede- of hogere graad AV-blok waargenomen. In de post-marketingervaring werden wel gevallen gemeld van tweede- en derdegraads AV-blok, die geassocieerd werden met een behandeling met lacosamide. In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, was de toename van het PR-interval tussen lacosamide en carbamazepine vergelijkbaar.

Syncope werd in gecombineerde klinische onderzoeken over adjuvante therapie soms gerapporteerd, waarbij het incidentiepercentage voor met lacosamide (n=944) behandelde epilepsiepatiënten (0,1%) niet verschilde van dat met placebo (n=364) behandelde epilepsiepatiënten (0,3%). In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, werd syncope gerapporteerd bij 7/444 (1,6%) met lacosamide behandelde patiënten en bij 1/442 (0,2%) met carbamazepine CR behandelde patiënten.

Boezemfibrilleren of boezemfladderden werden niet gerapporteerd in klinische kortetermijnonderzoeken; maar van beiden werd wel melding gemaakt in open-label epilepsie-onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring.

Laboratoriumafwijkingen

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen die, gelijktijdig met lacosamide, 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten, zijn afwijkende leverfunctietesten waargenomen. Bij 0,7% (7/935) van de met lacosamide behandelde patiënten en 0% (0/356) van de met placebo behandelde patiënten was sprake van verhogingen van ALAT tot $\geq 3x$ ULN.

Multi-orgaan overgevoelighedsreacties

Bij patiënten die met sommige anti-epileptica werden behandeld is melding gemaakt van multi-orgaan overgevoelighedsreacties (ook bekend als geneesmiddelgerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, DRESS). Deze reacties komen op verschillende manieren tot uiting, maar worden gekenmerkt door koorts en huiduitslag en kunnen in verband worden gebracht met de betrokkenheid van verschillende orgaansystemen. Als een multi-orgaan overgevoelighedsreactie wordt vermoed, dient de behandeling met lacosamide te worden gestaakt.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van lacosamide in placebogecontroleerde (255 patiënten van 1 maand tot minder dan 4 jaar oud en 343 patiënten van 4 jaar tot minder dan 17 jaar oud) en open-label klinische studies (847 patiënten van 1 maand tot minder dan of gelijk aan 18 jaar oud) bij gebruik als adjuvante therapie bij pediatrie patiënten met partieel beginnende aanvallen, kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen. Aangezien de beschikbare gegevens bij

pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar beperkt zijn, is lacosamide in deze leeftijdsgroep niet geïndiceerd.

De bijkomende bijwerkingen die bij pediatrische patiënten zijn waargenomen, waren pyrexie, nasofaryngitis, faryngitis, verminderde eetlust, abnormaal gedrag en lethargie. Slaperigheid werd in de pediatrische populatie vaker gemeld ($\geq 1/10$) dan bij volwassenen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Ouderen

In de studie over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, lijken de soorten bijwerkingen gerelateerd aan lacosamide bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 65 jaar. Er werd echter een hogere incidentie (verschil van $\geq 5\%$) van valpartijen, diarree en tremor gerapporteerd bij oudere patiënten in vergelijking met jongere volwassen patiënten. De meest voorkomende, hartgerelateerde bijwerking die bij ouderen werd gerapporteerd, vergeleken met de jongere volwassen populatie, was eerstegraads AV-blok. Bij lacosamide werd dit bij 4,8% (3/62) van de oudere patiënten versus 1,6% (6/382) van de jongere volwassen patiënten gerapporteerd. Het percentage stopzetting door bijwerkingen dat bij lacosamide werd vastgesteld was 21,0% (13/62) bij oudere patiënten versus 9,2% (35/382) bij jongere volwassen patiënten. Deze verschillen tussen ouderen en jongere volwassen patiënten waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij de actieve vergelijkingsgroep vastgesteld werden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De waargenomen symptomen na een accidentele of intentionele overdosis lacosamide hebben hoofdzakelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel en het maag-darmstelsel.

- Het type bijwerkingen bij patiënten die blootgesteld waren aan doses hoger dan 400 mg tot 800 mg vertoonde geen klinische verschillen met die bij patiënten die aanbevolen doseringen lacosamide kregen toegediend.
- Gerapporteerde reacties na een inname van meer dan 800 mg zijn duizeligheid, nausea, braken, insulten (gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, status epilepticus). Hartgeleidingsstoornissen, shock en coma werden ook waargenomen. Een noodlottige afloop werd gerapporteerd bij patiënten na de inname van een eenmalige acute overdosis van meerdere grammen lacosamide.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek tegengif voor een overdosis met lacosamide. Tot de behandeling van een overdosis lacosamide behoren onder meer algemeen ondersteunende maatregelen en, indien nodig, ook hemodialyse (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX18

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide), is een gefunctionaliseerd aminozuur.

Het exacte werkingsmechanisme waardoor lacosamide zijn anti-epileptisch effect bij de mens uitoefent, is nog niet geheel verklaard. In *in vitro* elektrofysiologisch onderzoek werd aangetoond dat lacosamide de langzame inactivering van spanningsafhankelijke natriumkanalen selectief versterkt, wat resulteert in stabilisatie van hyperexciteerbare neuronale membranen.

Farmacodynamische effecten

In een breed spectrum diermodellen met partiële en primair gegeneraliseerde aanvallen beschermde lacosamide tegen aanvallen en vertraagde het de ontwikkeling van 'kindling'.

In niet-klinische experimenten vertoonde lacosamide in combinatie met levetiracetam, carbamazepine, fenytoïne, valproaat, lamotrigine, topiramaat of gabapentine synergistische of aanvullende anticonvulsieve effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (partieel beginnende aanvallen)

Volwassen patiënten

Monotherapie

De werkzaamheid van lacosamide als monotherapie werd vastgesteld in een dubbelblinde, parallelgroep, 'non-inferiority'-vergelijking met carbamazepine CR bij 886 patiënten van 16 jaar of ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten niet-geprovoceerde, partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie hebben. De patiënten werden gerandomiseerd en kregen carbamazepine CR of lacosamide, in tabletvorm, in een verhouding van 1:1. De dosis was gebaseerd op dosisrespons en varieerde van 400 tot 1200 mg/dag voor carbamazepine CR en van 200 tot 600 mg/dag voor lacosamide. De behandeling duurde maximaal 121 weken, afhankelijk van de respons.

De geschatte percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen was 89,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 91,1% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten gebruik makend van de Kaplan-Meier overlevingsanalyse. Het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was -1,3% (95% BI: -5,5; 2,8). De Kaplan-Meier schattingen voor het 12 maanden lang vrij zijn van aanvallen waren 77,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 82,7% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten.

De percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen bij oudere patiënten vanaf 65 jaar (62 patiënten voor lacosamide, 57 patiënten voor carbamazepine CR) waren vergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen. De percentages waren ook vergelijkbaar met de percentages die bij de algehele patiëntgroepen werden vastgesteld. Bij de oudere populatie was de onderhoudsdosis lacosamide 200 mg/dag bij 55 patiënten (88,7%) en 400 mg/dag bij 6 patiënten (9,7%). Bij 1 patiënt (1,6%) was de dosis verhoogd tot meer dan 400 mg/dag.

Conversie naar monotherapie

De werkzaamheid en veiligheid van lacosamide tijdens de conversie naar monotherapie werden beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met een historische controlegroep. In deze studie werden 425 patiënten van 16 tot 70 jaar met ongecontroleerde, partieel beginnende aanvallen en die stabiele doses van 1 of 2 gecommercialiseerde anti-epileptica namen, gerandomiseerd om overgezet te worden op lacosamide monotherapie (ofwel 400 mg/dag ofwel 300 mg/dag in een verhouding van 3:1). Bij behandelde patiënten die titratie voltooiden en anti-epileptica begonnen af te bouwen (284 respectievelijk 99) werd monotherapie bij 71,5% respectievelijk 70,7% van de patiënten voortgezet gedurende 57-105 dagen (mediaan: 71 dagen), langer dan de beoogde observatieperiode van 70 dagen.

Adjuvante therapie

De werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie in de aanbevolen dosis (200 mg per dag, 400 mg per dag) werd vastgesteld in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken in meerdere centra met een 12 weken durende onderhoudsperiode. In gecontroleerde onderzoeken werd aangetoond dat ook een adjuvante behandeling met lacosamide 600 mg per dag werkzaam was; hoewel de werkzaamheid vergelijkbaar was met 400 mg per dag, werd deze dosis,

vanwege bijwerkingen die verband hielden met het centrale zenuwstelsel en het maag-darmstelsel, door de patiënten minder goed verdragen. Daarom wordt een dosis van 600 mg per dag niet aanbevolen. De aanbevolen maximale dosis bedraagt 400 mg per dag. Deze onderzoeken, waaraan 1308 patiënten met een voorgeschiedenis van gemiddeld 23 jaar partieel beginnende aanvallen deelnamen, werden opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van lacosamide te beoordelen bij gelijktijdige toediening van 1 tot 3 anti-epileptica bij patiënten met ongecontroleerde partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie. In totaal was de proportie proefpersonen met een reductie van 50% in de aanvalsfrequentie 23%, 34% en 40% voor respectievelijk placebo, lacosamide 200 mg per dag en lacosamide 400 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Partieel beginnende aanvallen hebben een vergelijkbare pathofysiologie en klinische expressie bij kinderen vanaf 2 jaar en bij volwassenen. De werkzaamheid van lacosamide bij kinderen van 2 jaar en ouder is geëxtrapoleerd uit gegevens van adolescenten en volwassenen met partieel beginnende aanvallen. Een vergelijkbare respons werd verwacht op voorwaarde dat de pediatrische dosisaanpassingen toegepast zijn (zie rubriek 4.2) en de veiligheid aangetoond is (zie rubriek 4.8). De door dit extrapolatieprincipe ondersteunde werkzaamheid werd bevestigd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie. De studie bestond uit een baselineperiode van 8 weken gevolgd door een titratieperiode van 6 weken. In aanmerking komende die patiënten, die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot ≤ 3 anti-epileptica, die nog steeds minstens 2 partieel beginnende aanvallen hadden in de 4 weken voorafgaand aan de screening waarbij de aanvalsvrije fase nooit langer duurde dan 21 dagen in de periode van 8 weken voorafgaand aan de overgang naar de baselineperiode, werden gerandomiseerd om ofwel de placebo te krijgen (n=172) of lacosamide (n=171).

Voor de dosering werd gestart met een dosis van 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen verdeeld in 2 doses. Tijdens de titratieperiode werden de doses lacosamide met wekelijkse intervallen aangepast in stappen van 1 of 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 50 of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen, om tot het beoogde dosisbereik voor de onderhoudsperiode te komen.

De proefpersonen moesten de minimaal beoogde dosis voor hun gewichtsklasse voor de laatste 3 dagen van de titratieperiode hebben bereikt om in aanmerking te komen voor de onderhoudsperiode van 10 weken. De dosis lacosamide diende gedurende de volledige onderhoudsperiode stabiel te blijven bij de proefpersonen, of ze werden teruggetrokken en overgebracht naar de periode voor geblindeerde dosisafbouw.

Tussen de lacosamidegroep en de placebogroep werd een statistisch significante ($p=0,0003$) en klinisch relevante afname waargenomen van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode. De procentuele afname tegenover placebo op basis van covariantieanalyse was 31,72% (95%- BI: 16,342; 44,277).

In totaal was het percentage proefpersonen met een afname van minstens 50% van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode 52,9% in de lacosamidegroep, in vergelijking met 33,3% in de placebogroep.

De beoordeling van de kwaliteit van leven aan de hand van de *Pediatric Quality of Life Inventory* wees uit dat bij de proefpersonen in zowel de lacosamide- als de placebogroep de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gedurende de volledige behandelingsperiode vergelijkbaar en stabiel was.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

De werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie die primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hebben, werd vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch onderzoek met parallelle groepen. Het onderzoek omvatte een historische baselineperiode van 12 weken, een prospectieve baselineperiode van 4 weken en een behandelingsperiode van 24 weken (die bestond uit een titratieperiode van 6 weken en een onderhoudsperiode van 18 weken). In aanmerking komende patiënten die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot 3 anti-epileptica en die ten minste 3 gedocumenteerde primair

gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden in de baselineperiode van in totaal 16 weken, werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om lacosamide of placebo te krijgen (patiënten in de full analysis set: lacosamide n=118, placebo n=121; waarvan 8 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 4 tot < 12 jaar en 16 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 12 tot < 18 jaar werden behandeld met lacosamide en respectievelijk 9 en 16 patiënten met placebo).

De dosis van de patiënten werd getitreerd naar de voor de onderhoudsperiode beoogde dosis van 12 mg/kg/dag bij patiënten die minder dan 30 kg wogen, 8 mg/kg/dag bij patiënten die 30 tot minder dan 50 kg wogen of 400 mg/dag bij patiënten die 50 kg of meer wogen.

Variabele parameter werkzaamheid	Placebo n=121	Lacosamide n=118
Tijd tot 2e primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval		
Mediaan (dagen)	77,0	-
95% BI	49,0, 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Hazardratio	0,540	
95% BI	0,377, 0,774	
p-waarde	< 0,001	
Aanvalsvrijheid		
Gestratificeerde Kaplan-Meier-schatting (%)	17,2	31,3
95% BI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamide – Placebo	14,1	
95% BI	3,2, 25,1	
p-waarde	0,011	

Opmerking: voor de lacosamidegroep kon de mediane tijd tot de tweede primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval niet worden geschat met Kaplan-Meier-methoden omdat $>50\%$ van de patiënten geen tweede primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval had voor dag 166.

De bevindingen in de pediatrie subgroep stemden overeen met de resultaten van de totale populatie voor de primaire, secundaire en andere werkzaamheidseindpunten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lacosamide wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid van lacosamide tabletten is ongeveer 100%. Na orale toediening neemt de plasmaconcentratie van onveranderd lacosamide snel toe en de $C_{\max}$ wordt ongeveer 0,5 tot 4 uur na toediening bereikt. Voedsel is niet van invloed op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,6 l/kg. Lacosamide wordt voor minder dan 15% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Van de dosis wordt 95% als lacosamide en metabolieten in de urine uitgescheiden. Het metabolisme van lacosamide is nog niet volledig in beeld gebracht.

De belangrijkste in urine uitgescheiden verbindingen zijn onveranderd lacosamide (ongeveer 40% van de dosis) en de O-desmethylnmetaboliet voor minder dan 30%.

Een polaire fractie, waarvan wordt verondersteld dat het serinederivaten zijn, maakte in urine ongeveer 20% van het totaal uit, maar werd slechts in kleine hoeveelheden (0-2%) in humaan plasma van sommige proefpersonen gedetecteerd. In de urine werden kleine hoeveelheden (0,5-2%) andere metabolieten aangetroffen.

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylmetaboliet te katalyseren, maar het voornaamste hierbij betrokken iso-enzym is *in vivo* niet bevestigd. Er werd geen klinisch relevant verschil in lacosamide blootstelling waargenomen wanneer de farmacokinetiek ervan in snelle metaboliseerders (EM's, met een functioneel CYP2C19) en in trage metaboliseerders (PM's, zonder functioneel CYP2C19) werd vergeleken. Bovendien liet een interactie-onderzoek met omeprazol (CYP2C19-remmer) geen klinisch relevante veranderingen in de plasmaconcentraties van lacosamide zien, wat erop wijst dat de betekenis van deze metabolisatieroute klein is.

De plasmaconcentratie van O-desmethyl-lacosamide is ongeveer 15% van de concentratie van lacosamide in plasma. Deze metaboliet heeft geen bekende farmacologische activiteit.

Eliminatie

Lacosamide wordt voornamelijk door renale excretie en biotransformatie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Na orale en intraveneuze toediening van radioactief gelabeld lacosamide werd ongeveer 95% van de toegediende radioactiviteit in de urine teruggevonden en minder dan 0,5% in de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van lacosamide is ongeveer 13 uur. De farmacokinetiek is dosisproportioneel en constant in de tijd, met een lage *intra*- en *inter*individuele variabiliteit. Na toediening tweemaal daags worden na een periode van 3 dagen steady-state-plasmaconcentraties bereikt. De plasmaconcentratie neemt met een accumulatiefactor van ongeveer 2 toe.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Geslacht

Uit klinisch onderzoek blijkt dat het geslacht geen klinisch significante invloed heeft op de plasmaconcentraties van lacosamide.

Nierfunctiestoornis

In vergelijking met gezonde proefpersonen nam de AUC van lacosamide met ongeveer 30% toe bij patiënten met een lichte en matig-ernstige nierfunctiestoornis en met 60% bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een nieraandoening in het eindstadium waarbij hemodialyse vereist was, terwijl de C_{max} hetzelfde bleef.

Lacosamide wordt door hemodialyse effectief uit plasma verwijderd. Na een hemodialysebehandeling van 4 uur was de AUC van lacosamide met ongeveer 50% gedaald. Daarom wordt na hemodialyse aanvulling van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis was de blootstelling aan de O-desmethylmetaboliet enkele malen verhoogd. Bij patiënten met een nieraandoening in het eindstadium en in afwezigheid van hemodialyse waren de spiegels verhoogd; tijdens de bemonstering gedurende 24 uur stegen de spiegels continue. Het is niet bekend of bij personen met een nieraandoening in het eindstadium de verhoogde blootstelling aan de metaboliet kan leiden tot bijwerkingen, maar een farmacologische werking van de metaboliet is niet vastgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) werden hogere plasmaconcentraties lacosamide waargenomen (een ongeveer 50% hogere AUC_{norm}). De hogere blootstelling was gedeeltelijk het gevolg van de verminderde nierfunctie van de onderzochte proefpersonen. Het werd geschat dat de daling van de niet-renale klaring bij de patiënten die aan het onderzoek deelnamen, een stijging van 20% in de AUC van lacosamide veroorzaakte. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de farmacokinetiek van lacosamide niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

In een onderzoek bij oudere mannen en vrouwen, waaronder 4 patiënten ouder dan 75 jaar, was, vergeleken met jonge mannen, de AUC met respectievelijk ongeveer 30 en 50% verhoogd. Dit houdt gedeeltelijk verband met een lager lichaamsgewicht. Het genormaliseerde verschil voor wat betreft het lichaamsgewicht was respectievelijk 26 en 23%. Een verhoogde variabiliteit in blootstelling werd ook

waargenomen. In deze studie was bij oudere proefpersonen de renale klaring van lacosamide slechts licht verminderd.

Een algemene dosisvermindering wordt niet nodig geacht, tenzij sprake is van een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Het pediatrische farmacokinetische profiel van lacosamide werd vastgesteld in een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte plasmaconcentratiegegevens verkregen in zes placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische studies en vijf open-label studies bij 1655 volwassen en pediatrische patiënten met epilepsie van 1 maand tot 17 jaar oud. Drie van deze studies werden uitgevoerd bij volwassenen, 7 bij pediatrische patiënten en 1 bij een gemengde populatie. De toegediende doses lacosamide varieerden van 2 tot 17,8 mg/kg/dag bij een tweemaaldaagse inname, met een maximum van 600 mg/dag.

De typische plasmaklaring werd geschat op 0,46 l/u, 0,81 l/u, 1,03 l/u en 1,34 l/u voor pediatrische patiënten met een gewicht van respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg. Ter vergelijking, de plasmaklaring bij volwassen patiënten (met een lichaamsgewicht van 70 kg) werd geschat op 1,74 l/u. Een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte farmacokinetische monsters uit een onderzoek met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen liet een vergelijkbare blootstelling zien bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en bij patiënten met partieel beginnende aanvallen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek waren de verkregen plasmaconcentraties van lacosamide gelijk aan of slechts marginaal hoger dan die werden waargenomen bij patiënten die met lacosamide werden behandeld, waardoor kleine of niet-bestaande marges voor menselijke blootstelling resteren.

In een onderzoek bij onder narcose gebrachte honden op het gebied van veiligheidsfarmacologie werd na intraveneuze toediening van lacosamide, zeer waarschijnlijk als gevolg van een cardiodepressieve werking, een voorbijgaande toename van het PR-interval en de duur van het QRS-complex en een daling van de bloeddruk aangetoond. Deze voorbijgaande veranderingen traden op in hetzelfde concentratiebereik als na de aanbevolen maximale klinische dosering. Bij onder narcose gebrachte honden en Cynomolgus apen werden bij intraveneuze doses van 15-60 mg/kg een verlangzaming van de boezem- en kamergeleiding, atrioventriculair blok en atrioventriculaire dissociatie waargenomen. In de studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden vanaf ongeveer 3 maal de menselijke blootstelling bij ratten lichte reversibele leververanderingen waargenomen. Tot deze veranderingen behoorden een hoger orgaangewicht, hypertrofie van hepatocyten, een toename van de serumconcentraties van leverenzymen en een toename van totaal cholesterol en triglyceriden. Afgezien van de hypertrofie van hepatocyten werden geen verdere histopathologische veranderingen waargenomen.

In onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij knaagdieren en konijnen werden bij ratten bij maternale toxische dosis, overeenkomend met systemische blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de verwachte klinische blootstelling, geen teratogene effecten waargenomen, maar wel een toename van het aantal doodgeboren jongen en van de sterfte van de jongen in de peripartumperiode en van een enigszins gereduceerde hoeveelheid levend geboren jongen per nest en een lager lichaamsgewicht van de jongen. Omdat bij dieren geen hogere blootstellingsniveaus konden worden getest vanwege de maternale toxiciteit zijn de gegevens onvoldoende voor het volledig karakteriseren van het embryo-/foetotoxisch en teratogeen potentieel van lacosamide.

Uit onderzoek bij ratten bleek dat lacosamide en/of zijn metabolieten snel de placentaire barrière passeren.

Bij jonge ratten en honden verschillen de vormen van toxiciteit kwalitatief niet van de vormen van toxiciteit die bij volwassen dieren worden waargenomen. Bij jonge ratten werd een lager lichaamsgewicht waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die gelijkwaardig waren aan de verwachte klinische blootstelling. Bij jonge honden begonnen tijdelijke en dosisgerelateerde klinische symptomen van het centraal zenuwstelsel zichtbaar te worden bij systemische blootstellingen onder de verwachte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
indigotine (E132)
lecithine (soja)

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)
lecithine (soja)
geel ijzeroxide (E172)

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)

lecithine (soja)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose-L
hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
crospovidon
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol
talk
titaandioxide (E171)
lecithine (soja)
indigotine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lacosamide Accord filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC-PVdC/Aluminium.

Het behandelingsstartpakket bevat 4 dozen en elke doos bevat 14 tabletten van 50 mg, 100 mg, 150 mg of 200 mg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/025

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor infusie bevat 10 mg lacosamide.

Elk injectieflacon van 20 ml oplossing voor infusie bevat 200 mg lacosamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing voor infusie bevat 3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lacosamide Accord is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.

Lacosamide Accord is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De arts dient de meest geschikte formulering en sterkte voor te schrijven op basis van gewicht en dosis.

De behandeling met lacosamide kan worden gestart met zowel orale als intraveneuze toediening. Oplossing voor infusie is ook een mogelijkheid voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet mogelijk is. De totale duur van de behandeling met intraveneus lacosamide zal door de arts worden bepaald. Er is ervaring uit klinische onderzoeken met tweemaal daags infusies van lacosamide gedurende 5 dagen tijdens adjuvante therapie. De conversie naar of vanuit orale en intraveneuze toediening kan rechtstreeks worden gedaan, zonder titratie. De totale dagelijkse dosis en tweemaaldaagse toediening dienen te worden gehandhaafd. Controleer patiënten met bestaande hartgeleidingsproblemen, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen nemen die het PR-interval verlengen, of patiënten met een ernstige hartaandoening (bijv. myocardischemie of hartfalen) zorgvuldig als de lacosamidedosis hoger is dan 400 mg/dag (zie Wijze van toediening hieronder en rubriek 4.4).

Lacosamide moet tweemaal daags met een tussentijd van ongeveer 12 uur worden toegediend.

De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar oud is in onderstaande tabel samengevat.

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer, en volwassenen		
Aanvangsdosis	Titratie (incrementele stappen)	Maximale aanbevolen dosis
Monotherapie: 50 mg tweemaal daags (100 mg/dag) of 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag) Adjuvante therapie: 50 mg tweemaal daags (100 mg/dag)	50 mg tweemaal daags (100 mg/dag) met wekelijkse intervallen	Monotherapie: tot 300 mg tweemaal daags (600 mg/dag) Adjuvante therapie: tot 200 mg tweemaal daags (400 mg/dag)
Alternatieve aanvangsdosering* (indien van toepassing): 200 mg enkele oplaaddosis, gevolgd door 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag)		
* Een oplaaddosis kan bij patiënten ingesteld worden als de arts vaststelt dat het snel bereiken van een steady-state-concentratie van lacosamide in het plasma en therapeutisch effect gerechtvaardigd is. Deze dient onder medisch toezicht toegediend te worden, waarbij rekening wordt gehouden met een mogelijk verhoogde incidentie van ernstige hartritmestoornis en bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Toediening van een oplaaddosis is niet onderzocht bij acute aandoeningen zoals status epilepticus.		

Kinderen vanaf 2 jaar oud en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg		
Aanvangsdosis	Titratie (incrementele stappen)	Maximale aanbevolen dosis
Monotherapie en adjuvante therapie: 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag) met wekelijkse intervallen	Monotherapie: - tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) bij patiënten $\geq$ 10 kg tot < 40 kg - tot 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) bij patiënten $\geq$ 40 kg tot < 50 kg
		Adjuvante therapie: - tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) bij patiënten $\geq$ 10 kg tot < 20 kg - tot 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) bij patiënten $\geq$ 20 kg tot < 30 kg - tot 4 mg/kg tweemaal daags (8 mg/kg/dag) bij patiënten $\geq$ 30 kg tot < 50 kg

Adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

Monotherapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).

Behandeling met lacosamide kan ook gestart worden met een dosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag), ter beoordeling door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen.

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 300 mg (600 mg/dag).

Bij patiënten die een dosis bereikt hebben die hoger is dan tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag) en die een bijkomend anti-epilepticum nodig hebben, moet de onderstaande aanbevolen dosering voor adjuvante therapie gevolgd worden.

Adjuvante therapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag).

Kinderen vanaf 2 jaar en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg

De dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht.

Monotherapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag), die na één week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 2 mg/kg (4 mg/kg/dag).

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijks tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag). De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd tot de optimale respons wordt bereikt. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Bij kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 40 kg wordt een maximale dosis van tweemaal daags 6 mg/kg (12 mg/kg/dag) aanbevolen. Bij kinderen met een gewicht van 40 tot 50 kg wordt een maximale dosis van tweemaal daags 5 mg/kg (10 mg/kg/dag) aanbevolen.

De onderstaande tabellen bevatten voorbeelden van volumes oplossing voor infusie per toediening afhankelijk van de voorgeschreven dosis en het lichaamsgewicht. Het precieze volume oplossing voor infusie dient te worden berekend op basis van het exacte lichaamsgewicht van het kind.

Tweemaal daags toe te dienen monotherapie-doses bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen voor kinderen vanaf 2 jaar met een gewicht van 10 kg tot minder dan 40 kg

Week	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Voorgeschreven dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aanvangsdosis	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) Maximaal aanbevolen dosis
Gewicht	Toegediend volume					
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)

Tweemaal daags toe te dienen monotherapiedoses bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen voor kinderen en adolescenten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg⁽¹⁾

Week	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
Voorgeschreven dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aanvangsdosis	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) Maximaal aanbevolen dosis
Gewicht	Toegediend volume				
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⁾ De dosering bij adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Adjuvante therapie (voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen vanaf een leeftijd van 4 jaar of voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen vanaf een leeftijd van 2 jaar)

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag), die na één week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 2 mg/kg (4 mg/kg/dag). Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijks tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag). De dosis dient geleidelijk te worden aangepast tot de optimale respons wordt bereikt. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Bij kinderen met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg wordt, vanwege een verhoogde klaring in vergelijking met volwassenen, een maximale dosis van tweemaal daags 6 mg/kg (12 mg/kg/dag) aanbevolen. Bij kinderen met een gewicht van 20 tot 30 kg wordt een maximale dosis van tweemaal daags 5 mg/kg (10 mg/kg/dag) aanbevolen en bij kinderen met een gewicht van 30 tot 50 kg wordt een maximale dosis van tweemaal daags 4 mg/kg (8 mg/kg/dag) aanbevolen, hoewel er in open-label studies (zie rubriek 4.8 en 5.2) bij een klein aantal van de kinderen uit deze laatste groep een dosis tot tweemaal daags 6 mg/kg (12 mg/kg/dag) is gebruikt.

De onderstaande tabellen verschaffen voorbeelden inzake de volumes oplossing voor infusie per toediening afhankelijk van de voorgeschreven dosis en het lichaamsgewicht. Het precieze volume oplossing voor infusie dient te worden berekend op basis van het exacte lichaamsgewicht van het kind.

Tweemaal daags toe te dienen adjuvante-therapiedoses voor kinderen vanaf 2 jaar met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

Week	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Voorgeschreven dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aanvangsdosis	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) Maximaal aanbevolen dosis
Gewicht	Toegediend volume					
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)

Tweemaal daags toe te dienen adjuvante-therapiedoses voor kinderen en adolescenten **met een gewicht van 20 kg tot 30 kg**

Week	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
Voorgeschreven dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aanvangsdosis	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) Maximaal aanbevolen dosis
Gewicht	Toegediend volume				
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)

Tweemaal daags toe te dienen adjuvante-therapiedoses voor kinderen en adolescenten met een gewicht van 30 kg tot 50 kg

Week	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Voorgeschreven dosis	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Aanvangsdosis	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximaal aanbevolen dosis
Gewicht	Toegediend volume			
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)

Begin van een lacosamide-behandeling met een oplaaddosis (initiële monotherapie of conversie naar monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of adjuvante therapie voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

Bij adolescenten en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer, en volwassenen kan de lacosamide-behandeling ook gestart worden met een enkele oplaaddosis van 200 mg, waarna ongeveer 12 uur later begonnen wordt met een onderhoudsdosis van 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag). Daaropvolgende dosisaanpassingen moeten volgens individuele respons en verdraagbaarheid zoals hierboven beschreven uitgevoerd worden. Een oplaaddosis kan gestart worden bij patiënten in situaties waarvan de arts oordeelt dat het aangewezen is om snel de steady-state- plasmaconcentratie en het therapeutische effect van lacosamide te bereiken. Deze dosis moet onder medisch toezicht worden toegediend en er moet rekening worden gehouden met de kans op een hogere incidentie van ernstige hartritmestoornissen en bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). De toediening van een oplaaddosis werd nog niet onderzocht in acute omstandigheden zoals status epilepticus.

Stopzetting

Als er met lacosamide moet worden gestopt, wordt het aanbevolen om de dosis geleidelijk te verlagen met wekelijkse stappen van 4 mg/kg/dag (voor patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg) of 200 mg/dag (voor patiënten met een gewicht van 50 kg of meer) voor patiënten die een dosis lacosamide van respectievelijk ≥ 6 mg/kg/dag of ≥ 300 mg/dag hebben bereikt. Indien medisch noodzakelijk kan een langzamere afbouw met wekelijkse stappen van 2 mg/kg/dag of 100 mg/dag worden overwogen,

Bij patiënten die ernstige hartritmestoornissen ontwikkelen, moet men het klinisch voordeel afwegen tegen het risico. Indien nodig moet men lacosamide stopzetten.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere patiënten is geen dosisreductie noodzakelijk. Een leeftijdsgebonden verminderde nierklaring met een stijging van de AUC-spiegels zou moeten worden overwogen bij oudere patiënten (zie de paragraaf 'Nierfunctiestoornis' hieronder en rubriek 5.2). De klinische gegevens bij oudere patiënten met epilepsie zijn beperkt, in het bijzonder voor doses hoger dan 400 mg/dag (zie rubriek 4.4, 4.8, en 5.1).

Nierfunctiestoornis

Bij volwassen en pediatrische patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} > 30$ ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij pediatrische patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis kan een oplaaddosis van 200 mg overwogen worden, maar voorzichtigheid is geboden bij verdere dosistitratie (> 200 mg/dag). Bij pediatrische patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) of met een nierziekte in het eindstadium wordt een maximale dosis van 250 mg/dag aanbevolen en moet het optitreren van de dosis voorzichtig gebeuren. Indien een oplaaddosis geïndiceerd is, moet een aanvangsdosis van 100 mg gebruikt worden, gevolgd door een schema van 50 mg tweemaal daags in de eerste week. Bij pediatriche patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) of met een nierziekte in het eindstadium wordt een verlaging van de maximale dosis met 25% aanbevolen. Voor alle patiënten die hemodialyse nodig hebben wordt een supplement van maximaal 50% van de verdeelde dagelijkse dosis, direct na afloop van de hemodialyse, aanbevolen. Behandeling van patiënten met een nierziekte in het eindstadium dient met de nodige voorzichtigheid plaats te vinden vanwege de beperkte klinische ervaring en de accumulatie van een metaboliet (met een niet bekende farmacologische activiteit).

Leverfunctiestoornis

Bij pediatriche patiënten met een gewicht van 50 kg of meer en bij volwassen patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis wordt een maximale dosis van 300 mg/dag aanbevolen. Bij deze patiënten moet de dosistitratie met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden waarbij rekening moet worden gehouden met eventueel gelijktijdig bestaande nierfunctiestoornis. Bij adolescenten en volwassenen met een gewicht van 50 kg of meer kan een oplaaddosis van 200 mg overwogen worden, maar voorzichtigheid is geboden bij verdere dosistitratie (> 200 mg/dag). Op basis van gegevens bij volwassenen dient bij pediatriche patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis, een verlaging van de maximale dosis met 25% te worden toegepast. De farmacokinetiek van lacosamide is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Lacosamide mag enkel aan volwassen en pediatriche patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis toegediend worden als er rekening mee wordt gehouden dat de verwachte therapeutische voordelen tegen de potentiële risico's opwegen. Door de ziekteactiviteit en de potentiële bijwerkingen bij de patiënt aandachtig te observeren kan dosisaanpassing nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Lacosamide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar bij de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en jonger dan 2 jaar bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, aangezien er beperkte gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid in deze respectievelijke leeftijdsgroepen.

Oplaaddosis

De toediening van een oplaaddosis is niet onderzocht bij kinderen. Het gebruik van een oplaaddosis wordt niet aanbevolen bij adolescenten en kinderen met een gewicht van minder dan 50 kg.

Wijze van toediening

De oplossing voor infusie wordt toegediend gedurende 15 tot 60 minuten tweemaal daags. Een infusieduur van minstens 30 minuten voor een toediening van >200 mg per infusie (d.w.z. >400 mg/dag) geniet de voorkeur.

Lacosamide Accord oplossing voor infusie kan intraveneus worden toegediend zonder verdere verdunning of kan worden verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie, 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor injectie of ringerlactaatoplossing voor injectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV-) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar anti-epileptica heeft eveneens een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico bij lacosamide niet uit.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een passende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen (zie rubriek 4.8).

Hartritme en geleiding

In klinisch onderzoek is tijdens het gebruik van lacosamide dosisgerelateerde verlenging van het PR-interval waargenomen. Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met onderliggende proarritmische aandoeningen, zoals patiënten met bekende hartgeleidingsproblemen of een ernstige hartaandoening (bijv. myocardiischemie/infarct, hartfalen, een structurele hartaandoening of natriumkanalopathieën) of patiënten behandeld met geneesmiddelen die van invloed zijn op de geleiding van het hart, waaronder antiaritmica en natriumkanalblokkerende anti-epileptica (zie rubriek 4.5) en ook bij oudere patiënten.

Bij deze patiënten moet het uitvoeren van een ECG overwogen worden vóór een verhoging van de lacosamidedosis boven 400 mg/dag en nadat lacosamide naar steady state getitreerd is.

In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met lacosamide bij epilepsiepatiënten werden boezemfibrilleren of boezemfladderen niet gerapporteerd; beide zijn echter gerapporteerd in open-label onderzoeken bij epilepsie en post-marketing.

Post-marketing is AV-blok (inclusief tweedegraads-AV-blok of hoger) gerapporteerd. Bij patiënten met proarritmische aandoeningen is ventriculaire tachyritmie gerapporteerd. In zeldzame gevallen hebben deze incidenten geleid tot asystolie, een hartstilstand en overlijden bij patiënten met onderliggende proarritmische aandoeningen.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de verschijnselen van hartritmestoornissen (bijv. een langzame, snelle of onregelmatige pols, hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen). Patiënten dienen te worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies te vragen als deze verschijnselen optreden.

Duizeligheid

Behandeling met lacosamide is in verband gebracht met duizeligheid, waardoor het optreden van door een ongeval veroorzaakt letsel of vallen zou kunnen toenemen. Daarom moet patiënten worden aangeraden voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de potentiële effecten van het geneesmiddel (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 2,6 mmol (of 60 mg) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Kans op voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen

Voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen zijn gemeld bij zowel volwassen als pediatrie patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, en met name tijdens het titreren. Bij patiënten die meer dan één type aanvallen hebben, dient het waargenomen voordeel waarbij het ene type aanval onder controle is, afgewogen te worden tegen een eventueel waargenomen verslechtering van een ander type aanval.

Kans op elektroklinische verslechtering bij specifieke pediatrie epilepsiesyndromen.

De veiligheid en werkzaamheid van lacosamide bij pediatrie patiënten met epilepsiesyndromen waarbij focale en gegeneraliseerde aanvallen naast elkaar kunnen bestaan, zijn niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze in verband gebracht kunnen worden met een verlenging van het PR-interval (waaronder natriumkanalblokkerende anti-epileptica) en bij patiënten die worden behandeld met antiaritmica. Echter, een subgroepanalyse bij klinische onderzoeken duidde niet op een verdere verlenging van het PR-interval bij patiënten die naast lacosamide gelijktijdig carbamazepine of lamotrigine gebruikten.

In-vitro-gegevens

Uit de gegevens blijkt over het algemeen dat lacosamide een laag interactiepotentieel heeft. *In-vitro*-onderzoek wijst erop dat de enzymen CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9 niet worden geïnduceerd en dat CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en CYP2E1 niet worden geremd door lacosamide bij plasmaconcentraties die in klinisch onderzoek werden waargenomen. Een *in-vitro*-onderzoek toonde aan dat lacosamide in de darmen niet getransporteerd wordt door P-glycoproteïne. Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylmetaboliet te katalyseren.

In-vivo-gegevens

CYP2C19 en CYP3A4 worden door lacosamide niet in klinisch relevante mate geremd of geïnduceerd. Lacosamide had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4; dosering lacosamide 200 mg tweemaal daags) maar de C_{max} van midazolam was enigszins verhoogd (30%). Lacosamide had geen invloed op de farmacokinetiek van omeprazol (gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4; dosering lacosamide 300 mg tweemaal daags). De CYP2C19-remmer omeprazol (40 mg eenmaal daags) gaf geen aanleiding tot een klinisch significante verandering in de blootstelling aan lacosamide. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat matige CYP2C19-remmers in klinische relevante mate invloed hebben op de systemische blootstelling aan lacosamide.

Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige behandeling met sterke remmers van CYP2C9 (bijv. fluconazol) en CYP3A4 (bijv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine), omdat dit kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan lacosamide. Dergelijke interacties zijn niet *in vivo* vastgesteld, maar zijn, gebaseerd op *in-vitro*-gegevens, mogelijk.

Sterke enzyminductoren zoals rifampicine of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen in geringe mate de systemische blootstelling aan lacosamide verminderen. Het beginnen of stopzetten van de behandeling met deze enzyminductoren moet daarom met voorzichtigheid plaatsvinden.

Anti-epileptica

In onderzoek naar interacties had lacosamide geen significante invloed op de plasmaconcentraties van carbamazepine en valproïnezuur. De plasmaconcentraties van lacosamide werden niet door carbamazepine en valproïnezuur beïnvloed. In farmacokinetische populatieanalyses in verschillende leeftijdsgroepen werd geschat dat gelijktijdige behandeling met andere enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital in verschillende doses) de totale systemische blootstelling aan lacosamide met 25% deed dalen bij volwassenen en 17% bij pediatrische patiënten.

Orale anticonceptiva

In een onderzoek naar interacties werd geen klinisch relevante interactie waargenomen tussen lacosamide en de orale anticonceptiva ethinyloestradiol en levonorgestrel. De progesteronconcentraties werden niet beïnvloed wanneer de geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Overig

Onderzoek naar interacties toonde aan dat lacosamide geen effect had op de farmacokinetiek van digoxine. Er was geen klinisch relevante interactie tussen lacosamide en metformine. De gelijktijdige toediening van warfarine met lacosamide brengt geen klinisch relevante verandering teweeg in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine. Hoewel er geen farmacokinetische gegevens zijn over de interactie van lacosamide met alcohol, kan een farmacodynamisch effect niet worden uitgesloten.

Lacosamide heeft een lage eiwitbinding van minder dan 15%. Daarom worden klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen door competitie om eiwitbindingsplaatsen onwaarschijnlijk geacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Artsen dienen gezinsplanning en anticonceptie te bespreken met vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die lacosamide gebruiken (zie 'Zwangerschap'). Als een vrouw besluit om zwanger te worden, dient het gebruik van lacosamide zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd.

Zwangerschap

Risico in verband met epilepsie en het gebruik van anti-epileptica in het algemeen.

Van alle anti-epileptica werd aangetoond dat in het nageslacht van behandelde vrouwen met epilepsie de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal hoger ligt dan het percentage van ongeveer 3% in de algehele populatie. In de behandelde populatie werd bij polytherapie een toename in misvormingen waargenomen; de mate waarin dat het gevolg was van de behandeling en/of de aandoening werd echter niet verklaard.

Bovendien mag een effectieve behandeling met anti-epileptica niet worden onderbroken, omdat verergering van de aandoening voor zowel de moeder als de foetus nadelig is.

Risico in verband met het gebruik van lacosamide

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van lacosamide bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren bleken geen teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar bij maternaal toxische doses werd bij ratten en konijnen embryonale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Lacosamide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk (wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus). Wanneer vrouwen besluiten zwanger te worden, moet het gebruik van dit product zorgvuldig worden heroverwogen.

Borstvoeding

Lacosamide wordt in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen om de borstvoeding te staken tijdens de behandeling met lacosamide.

Vruchtbaarheid

Er werden geen bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid of voortplanting bij de mannelijke of vrouwelijke rat blootgesteld aan doses die plasmaconcentraties (AUC) opleverden die tot ongeveer tweemaal groter zijn dan de humane plasma-AUC bij de maximale aanbevolen humane dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lacosamide heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Behandeling met lacosamide is in verband gebracht met duizeligheid of wazig zien. Derhalve moet patiënten worden afgeraden om te rijden of om mogelijk gevaarlijke machines te bedienen, totdat zij gewend zijn aan de effecten van lacosamide op hun vermogen dergelijke handelingen uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de analyse van gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met adjuvante therapie bij 1308 patiënten met partieel beginnende aanvallen, werd door in totaal 61,9% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 35,2% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten melding gemaakt van ten minste 1 bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) bij behandeling met lacosamide waren duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en diplopie. Deze waren doorgaans licht tot matig in intensiteit. Sommige waren dosisgerelateerd en konden worden verlicht door de dosis te reduceren. De incidentie en ernst van de bijwerkingen ter plaatse van het centrale zenuwstelsel en de gastro-intestinale bijwerkingen namen doorgaans na verloop van tijd af.

In al deze gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van bijwerkingen 12,2% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 1,6% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten. De meest voorkomende bijwerking die resulteerde in een stopzetting van de behandeling met lacosamide was duizeligheid. Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel zoals duizeligheid kunnen vaker voorkomen na een oplaaddosis.

Op basis van de analyse van gegevens van een klinisch ‘non-inferiority’-onderzoek over monotherapie die lacosamide met een *Controlled Release* (CR) van carbamazepine vergelijkt, waren de meest gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 10\%$) van lacosamide hoofdpijn en duizeligheid. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 10,6% van de patiënten die met lacosamide behandeld werden en 15,6% van de patiënten die met carbamazepine CR behandeld werden.

Het veiligheidsprofiel van lacosamide dat werd gemeld in een onderzoek uitgevoerd bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie met primair gegeneraliseerde tonisch-

klonische aanvallen stemde overeen met het veiligheidsprofiel gemeld op basis van de gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met partieel beginnende aanvallen. Bijkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen waren myoklonische epilepsie (2,5% in de lacosamidegroep en 0% in de placebogroep) en ataxie (3,3% in de lacosamidegroep en 0% in de placebogroep). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en somnolentie. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in een stopzetting van de behandeling met lacosamide waren duizeligheid en zelfmoordgedachten. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 9,1% in de lacosamidegroep en 4,1% in de placebogroep.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

De tabel hieronder toont de frequenties van bijwerkingen die in klinische onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring werden gemeld. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose ⁽¹⁾
Immuunsysteem-aandoeningen			Geneesmiddelen-overgevoeligheid ⁽¹⁾	Geneesmiddel-gerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ^(1,2)
Psychische stoornissen		Depressie Verwardheidstoestand and Insomnia ⁽¹⁾	Agressie Agitatie ⁽¹⁾ Euforie gemoedstoestand ⁽¹⁾ Psychotische stoornis ⁽¹⁾ Zelfmoordpoging ⁽¹⁾ Zelfmoordgedachten Hallucinatie ⁽¹⁾	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	Myoklonische aanvallen ⁽³⁾ Ataxie Evenwichtsstoornis Geheugenzwakte Cognitieve stoornis Somnolentie Tremor Nystagmus Hypo-esthesie Dysartrie Aandachtsstoornis Paresthesie	Syncope ⁽²⁾ Abnormale coördinatie Dyskinesie	Convulsie
Oogaandoeningen	Diplopie	Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus		
Hartaandoeningen			Atrioventriculair	Ventriculaire

			blok ^(1,2) Bradycardie ^(1,2) Boezemfibrilleren ^(1,2) Boezemfladderen ^(1,2)	tachyaritmie ⁽¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken Obstipatie Flatulentie Dyspepsie Droge mond Diarree		
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietesten ⁽²⁾ Leverenzym verhoogd (>2x ULN) ⁽¹⁾	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Huiduitslag ⁽¹⁾	Angio-oedeem ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnson-syndroom ⁽¹⁾ Toxische epidermale necrolyse ⁽¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Loopstoornis Asthenie Vermoeidheid Prikkelbaarheid Dronken gevoel Pijn of ongemak op de plaats van injectie ⁽⁴⁾ Irritatie ⁽⁴⁾	Erytheem ⁽⁴⁾	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen Huidlaceratie Contusie		

⁽¹⁾ Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de post-marketingervaring.

⁽²⁾ Zie "Omschrijving van bijzondere bijwerkingen".

⁽³⁾ Gerapporteerd in onderzoeken met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.

⁽⁴⁾ Lokale bijwerkingen die verband houden met intraveneuze toediening.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Het gebruik van lacosamide is in verband gebracht met een dosisafhankelijke verlenging van het PR-interval. Er kunnen bijwerkingen optreden die verband houden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie).

Eerstegraads AV-blok werd in adjuvante klinische onderzoeken bij epilepsiepatiënten soms gerapporteerd, met incidentiepercentages van 0,7%, 0%, 0,5% en 0% voor respectievelijk 200 mg, 400 mg, 600 mg lacosamide of placebo. In deze studies werd geen tweede- of hogere graad AV-blok waargenomen. In de post-marketingervaring werden wel gevallen gemeld van tweede- en derdegraads AV-blok, die geassocieerd werden met een behandeling met lacosamide. In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, was de toename van het PR-interval tussen lacosamide en carbamazepine vergelijkbaar.

Syncope werd in gecombineerde klinische onderzoeken over adjuvante therapie soms gerapporteerd, waarbij het incidentiepercentage voor met lacosamide (n=944) behandelde epilepsiepatiënten (0,1%)

niet verschilde van dat met placebo (n=364) behandelde epilepsiepatiënten (0,3%). In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, werd syncope gerapporteerd bij 7/444 (1,6%) met lacosamide behandelde patiënten en bij 1/442 (0,2%) met carbamazepine CR behandelde patiënten.

Boezemfibrilleren of boezemfladderden werden niet gerapporteerd in klinische kortetermijnonderzoeken, maar van beiden werd wel melding gemaakt in open-label epilepsie-onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring.

Laboratoriumafwijkingen

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen die, gelijktijdig met lacosamide, 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten, zijn afwijkende leverfunctietesten waargenomen. Bij 0,7% (7/935) van de met lacosamide behandelde patiënten en 0% (0/356) van de met placebo behandelde patiënten was sprake van verhogingen van ALAT tot $\geq 3 \times$ ULN.

Multi-orgaan overgevoelighedsreacties

Bij patiënten die met sommige anti-epileptica werden behandeld is melding gemaakt van multi-orgaan overgevoelighedsreacties (ook bekend als geneesmiddelgerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, DRESS). Deze reacties komen op verschillende manieren tot uiting, maar worden gekenmerkt door koorts en huiduitslag en kunnen in verband worden gebracht met de betrokkenheid van verschillende orgaansystemen. Als een multi-orgaan overgevoelighedsreactie wordt vermoed, dient de behandeling met lacosamide te worden gestaakt.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van lacosamide in placebogecontroleerde (255 patiënten van 1 maand tot minder dan 4 jaar oud en 343 patiënten van 4 jaar tot minder dan 17 jaar oud) en open-label klinische studies (847 patiënten van 1 maand tot minder dan of gelijk aan 18 jaar oud) bij gebruik als adjuvante therapie bij pediatrische patiënten met partieel beginnende aanvallen, kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen. Aangezien de beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar beperkt zijn, is lacosamide in deze leeftijdsgroep niet geïndiceerd.

De bijkomende bijwerkingen die bij pediatrische patiënten zijn waargenomen, waren pyrexie, nasofaryngitis, faryngitis, verminderde eetlust, abnormaal gedrag en lethargie. Slaperigheid werd in de pediatrische populatie vaker gemeld ($\geq 1/10$) dan bij volwassenen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Ouderen

In de studie over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, lijken de soorten bijwerkingen gerelateerd aan lacosamide bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 65 jaar. Er werd echter een hogere incidentie (verschil van $\geq 5\%$) van valpartijen, diarree en tremor gerapporteerd bij oudere patiënten in vergelijking met jongere volwassen patiënten. De meest voorkomende, hartgerelateerde bijwerking die bij ouderen werd gerapporteerd, vergeleken met de jongere volwassen populatie, was eerstegraads AV-blok. Bij lacosamide werd dit bij 4,8% (3/62) van de oudere patiënten versus 1,6% (6/382) van de jongere volwassen patiënten gerapporteerd. Het percentage stopzetting door bijwerkingen dat bij lacosamide werd vastgesteld was 21,0% (13/62) bij oudere patiënten versus 9,2% (35/382) bij jongere volwassen patiënten. Deze verschillen tussen ouderen en jongere volwassen patiënten waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij de actieve vergelijkingsgroep vastgesteld werden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De waargenomen symptomen na een accidentele of intentionele overdosis lacosamide hebben hoofdzakelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel en het maag-darmstelsel.

- Het type bijwerkingen bij patiënten die blootgesteld waren aan doses hoger dan 400 mg tot 800 mg vertoonde geen klinische verschillen met die bij patiënten die aanbevolen doseringen lacosamide kregen toegediend.
- Gerapporteerde reacties na een inname van meer dan 800 mg zijn duizeligheid, nausea, braken, insulten (gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, status epilepticus). Hartgeleidingsstoornissen, shock en coma werden ook waargenomen. Een noodlottige afloop werd gerapporteerd bij patiënten na de inname van een eenmalige acute overdosis van meerdere grammen lacosamide.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek tegengif voor een overdosis met lacosamide. Tot de behandeling van een overdosis lacosamide behoren onder meer algemeen ondersteunende maatregelen en, indien nodig, ook hemodialyse (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX18

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide), is een gefunctionaliseerd aminozuur.

Het exacte werkingsmechanisme waardoor lacosamide zijn anti-epileptisch effect bij de mens uitoefent, is nog niet geheel verklaard. In *in vitro* elektrofysiologisch onderzoek werd aangetoond dat lacosamide de langzame inactivering van spanningsafhankelijke natriumkanalen selectief versterkt, wat resulteert in stabilisatie van hyperexciteerbare neuronale membranen.

Farmacodynamische effecten

In een breed spectrum diermodellen met partiële en primair generaliseerde aanvallen beschermde lacosamide tegen aanvallen en vertraagde het de ontwikkeling van ‘kindling’.

In niet-klinische experimenten vertoonde lacosamide in combinatie met levetiracetam, carbamazepine, fenytoïne, valproaat, lamotrigine, topiramaat of gabapentine synergistische of aanvullende anticonvulsieve effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (partieel beginnende aanvallen)

Volwassen patiënten

Monotherapie

De werkzaamheid van lacosamide als monotherapie werd vastgesteld in een dubbelblinde, parallelgroep, ‘non-inferiority’-vergelijking met carbamazepine CR bij 886 patiënten van 16 jaar of ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten niet-geprovoceerde, partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie hebben. De patiënten werden gerandomiseerd en kregen carbamazepine CR of lacosamide, in tabletvorm, in een verhouding van 1:1. De dosis was gebaseerd op dosisrespons en varieerde van 400 tot 1200 mg/dag voor carbamazepine CR en van 200 tot 600 mg/dag voor lacosamide. De behandeling duurde maximaal 121 weken, afhankelijk van de respons.

De geschatte percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen was 89,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 91,1% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten gebruik makend van de Kaplan-Meier overlevingsanalyse. Het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was -1,3% (95% BI: -5,5; 2,8). De Kaplan-Meier schattingen voor het 12 maanden lang vrij zijn van aanvallen waren 77,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 82,7% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten.

De percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen bij oudere patiënten vanaf 65 jaar (62 patiënten voor lacosamide, 57 patiënten voor carbamazepine CR) waren vergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen. De percentages waren ook vergelijkbaar met de percentages die bij de algehele patiëntgroepen werden vastgesteld. Bij de oudere populatie was de onderhoudsdosis lacosamide 200 mg/dag bij 55 patiënten (88,7%) en 400 mg/dag bij 6 patiënten (9,7%). Bij 1 patiënt (1,6%) was de dosis verhoogd tot meer dan 400 mg/dag.

Conversie naar monotherapie

De werkzaamheid en veiligheid van lacosamide tijdens de conversie naar monotherapie werden beoordeeld in een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met een historische controlegroep. In deze studie werden 425 patiënten van 16 tot 70 jaar met ongecontroleerde, partieel beginnende aanvallen en die stabiele doses van 1 of 2 gecommercialiseerde anti-epileptica namen, gerandomiseerd om overgezet te worden op lacosamide monotherapie (ofwel 400 mg/dag ofwel 300 mg/dag in een verhouding van 3:1). Bij behandelde patiënten die titratie voltooiden en anti-epileptica begonnen af te bouwen (284 respectievelijk 99) werd monotherapie bij 71,5% respectievelijk 70,7% van de patiënten voortgezet gedurende 57-105 dagen (mediaan: 71 dagen), langer dan de beoogde observatieperiode van 70 dagen.

Adjuvante therapie

De werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie in de aanbevolen dosis (200 mg per dag, 400 mg per dag) werd vastgesteld in 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken in meerdere centra met een 12 weken durende onderhoudsperiode. In gecontroleerde onderzoeken werd aangetoond dat ook een adjuvante behandeling met lacosamide 600 mg per dag werkzaam was; hoewel de werkzaamheid vergelijkbaar was met 400 mg per dag, werd deze dosis, vanwege bijwerkingen die verband hielden met het centrale zenuwstelsel en het maag-darmstelsel, door de patiënten minder goed verdragen. Daarom wordt een dosis van 600 mg per dag niet aanbevolen. De aanbevolen maximale dosis bedraagt 400 mg per dag. Deze onderzoeken, waaraan 1308 patiënten met een voorgeschiedenis van gemiddeld 23 jaar partieel beginnende aanvallen deelnamen, werden opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van lacosamide te beoordelen bij gelijktijdige toediening van 1 tot 3 anti-epileptica bij patiënten met ongecontroleerde partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie. In totaal was de proportie proefpersonen met een reductie van 50% in de aanvalsfrequentie 23%, 34% en 40% voor respectievelijk placebo, lacosamide 200 mg per dag en lacosamide 400 mg per dag.

De farmacokinetiek en veiligheid van een enkele oplaaddosis intraveneus toegediende lacosamide werden vastgesteld in een multicentrisch open-label onderzoek voor evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van snelle initiatie van lacosamide d.m.v. een enkele intraveneuze oplaaddosis (met 200 mg) gevolgd door orale toediening tweemaal daags (equivalent aan de intraveneuze dosis) als adjuvante behandeling bij volwassen proefpersonen van 16-60 jaar met partieel beginnende aanvallen.

Pediatrische patiënten

Partieel beginnende aanvallen hebben een vergelijkbare pathofysiologie en klinische expressie bij kinderen vanaf 2 jaar en bij volwassenen. De werkzaamheid van lacosamide bij kinderen van 2 jaar en ouder is geëxtrapoleerd uit gegevens van adolescenten en volwassenen met partieel beginnende aanvallen. Een vergelijkbare respons werd verwacht op voorwaarde dat de pediatrische dosisaanpassingen toegepast zijn (zie rubriek 4.2) en de veiligheid aangetoond is (zie rubriek 4.8). De door dit extrapolatieprincipe ondersteunde werkzaamheid werd bevestigd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie. De studie bestond uit een baselineperiode van 8 weken gevolgd door een titratieperiode van 6 weken. In aanmerking komende patiënten met een

stabiele dosis van 1 tot ≤ 3 anti-epileptica, die nog steeds minstens 2 partieel beginnende aanvallen hadden in de 4 weken voorafgaand aan de screening waarbij de aanvalsvrije fase nooit langer duurde dan 21 dagen in de periode van 8 weken voorafgaand aan de overgang naar de baselineperiode, werden gerandomiseerd om ofwel de placebo te krijgen (n=172) of lacosamide (n=171). Voor de dosering werd gestart met een dosis van 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen verdeeld in 2 doses. Tijdens de titratieperiode werden de doses lacosamide met wekelijkse intervallen aangepast in stappen van 1 of 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 50 of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen, om tot het beoogde dosisbereik voor de onderhoudsperiode te komen.

De proefpersonen moesten de minimaal beoogde dosis voor hun gewichtsklasse voor de laatste 3 dagen van de titratieperiode hebben bereikt om in aanmerking te komen voor de onderhoudsperiode van 10 weken. De dosis lacosamide diende gedurende de volledige onderhoudsperiode stabiel te blijven bij de proefpersonen, of ze werden teruggetrokken en overgebracht naar de periode voor geblindeerde dosisafbouw.

Tussen de lacosamidegroep en de placebogroep werd een statistisch significante ($p=0,0003$) en klinisch relevante afname waargenomen van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode. De procentuele afname tegenover placebo op basis van covariantieanalyse was 31,72% (95%-BI: 16,342; 44,277).

In totaal was het percentage proefpersonen met een afname van minstens 50% van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode 52,9% in de lacosamidegroep, in vergelijking met 33,3% in de placebogroep.

De beoordeling van de kwaliteit van leven aan de hand van de *Pediatric Quality of Life Inventory* wees uit dat bij de proefpersonen in zowel de lacosamide- als de placebogroep de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gedurende de volledige behandelingsperiode vergelijkbaar en stabiel was.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)

De werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie die primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hebben, werd vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch onderzoek met parallelle groepen. Het onderzoek omvatte een historische baselineperiode van 12 weken, een prospectieve baselineperiode van 4 weken en een behandelingsperiode van 24 weken (die bestond uit een titratieperiode van 6 weken en een onderhoudsperiode van 18 weken). In aanmerking komende patiënten die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot 3 anti-epileptica en die ten minste 3 gedocumenteerde primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden in de baselineperiode van in totaal 16 weken, werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om lacosamide of placebo te krijgen (patiënten in de full analysis set: lacosamide n=118, placebo n=121; waarvan 8 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 4 tot < 12 jaar en 16 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 12 tot < 18 jaar werden behandeld met lacosamide en respectievelijk 9 en 16 patiënten met placebo).

De dosis van de patiënten werd getitreerd naar de voor de onderhoudsperiode beoogde dosis van 12 mg/kg/dag bij patiënten die minder dan 30 kg wogen, 8 mg/kg/dag bij patiënten die 30 tot minder dan 50 kg wogen of 400 mg/dag bij patiënten die 50 kg of meer wogen.

Variabele parameter werkzaamheid	Placebo n=121	Lacosamide n=118
Tijd tot 2e primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval		
Mediaan (dagen)	77,0	-
95% BI	49,0, 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Hazardratio	0,540	
95% BI	0,377, 0,774	
p-waarde	< 0,001	
Aanvalsvrijheid		
Gestratificeerde Kaplan-Meier-schatting	17,2	31,3

Variabele parameter werkzaamheid (%)	Placebo n=121	Lacosamide n=118
95% BI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamide – Placebo	14,1	
95% BI	3,2, 25,1	
p-waarde	0,011	

Opmerking: voor de lacosamidegroep kon de mediane tijd tot de tweede primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval niet worden geschat met Kaplan-Meier-methoden omdat >50% van de patiënten geen tweede primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval had voor dag 166.

De bevindingen in de pediatrie subgroep stemden overeen met de resultaten van de totale populatie voor de primaire, secundaire en andere werkzaamheidseindpunten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening wordt de C_{max} voor het einde van de infusie bereikt. De plasmaconcentratie stijgt proportioneel met de dosis na orale (100-800 mg) en intraveneuze (50-300 mg) toediening.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,6 l/kg. Lacosamide wordt voor minder dan 15% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Van de dosis wordt 95% als lacosamide en metabolieten in de urine uitgescheiden. Het metabolisme van lacosamide is nog niet volledig in beeld gebracht.

De belangrijkste in urine uitgescheiden verbindingen zijn onveranderd lacosamide (ongeveer 40% van de dosis) en de O-desmethylmetaboliet voor minder dan 30%.

Een polaire fractie, waarvan wordt verondersteld dat het serinederivaten zijn, maakte in urine ongeveer 20% van het totaal uit, maar werd slechts in kleine hoeveelheden (0-2%) in humaan plasma van sommige proefpersonen gedetecteerd. In de urine werden kleine hoeveelheden (0,5-2%) andere metabolieten aangetroffen.

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylmetaboliet te katalyseren, maar het voornaamste hierbij betrokken iso-enzym is *in vivo* niet bevestigd. Er werd geen klinisch relevant verschil in lacosamide blootstelling waargenomen wanneer de farmacokinetiek ervan in snelle metaboliseerders (EM's, met een functioneel CYP2C19) en in trage metaboliseerders (PM's, zonder functioneel CYP2C19) werd vergeleken. Bovendien liet een interactie-onderzoek met omeprazol (CYP2C19-remmer) geen klinisch relevante veranderingen in de plasmaconcentraties van lacosamide zien, wat erop wijst dat de betekenis van deze metaboliseroute klein is. De plasmaconcentratie van O-desmethyl-lacosamide is ongeveer 15% van de concentratie van lacosamide in plasma. Deze metaboliet heeft geen bekende farmacologische activiteit.

Eliminatie

Lacosamide wordt voornamelijk door renale excretie en biotransformatie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Na orale en intraveneuze toediening van radioactief gelabeld lacosamide werd ongeveer 95% van de toegediende radioactiviteit in de urine teruggevonden en minder dan 0,5% in de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van lacosamide is ongeveer 13 uur. De farmacokinetiek is dosisproportioneel en constant in de tijd, met een lage *intra*- en *inter*individuele variabiliteit. Na toediening tweemaal daags worden na een periode van 3 dagen steady-state-plasmaconcentraties bereikt. De plasmaconcentratie neemt met een accumulatiefactor van ongeveer 2 toe.

Een enkele oplaaddosis van 200 mg benadert steady-state-concentraties die vergelijkbaar zijn met een orale toediening van 100 mg tweemaal daags.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Geslacht

Uit klinisch onderzoek blijkt dat het geslacht geen klinisch significante invloed heeft op de plasmaconcentraties van lacosamide.

Nierfunctiestoornis

In vergelijking met gezonde proefpersonen nam de AUC van lacosamide met ongeveer 30% toe bij patiënten met een lichte en matig-ernstige nierfunctiestoornis en met 60% bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een nieraandoening in het eindstadium waarbij hemodialyse vereist was, terwijl de C_{max} hetzelfde bleef.

Lacosamide wordt door hemodialyse effectief uit plasma verwijderd. Na een hemodialysebehandeling van 4 uur was de AUC van lacosamide met ongeveer 50% gedaald. Daarom wordt na hemodialyse aanvulling van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis was de blootstelling aan de O-desmethylmetaboliet enkele malen verhoogd. Bij patiënten met een nieraandoening in het eindstadium en in afwezigheid van hemodialyse waren de spiegels verhoogd; tijdens de bemonstering gedurende 24 uur stegen de spiegels continue. Het is niet bekend of bij personen met een nieraandoening in het eindstadium de verhoogde blootstelling aan de metaboliet kan leiden tot bijwerkingen, maar een farmacologische werking van de metaboliet is niet vastgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) werden hogere plasmaconcentraties lacosamide waargenomen (een ongeveer 50% hogere AUC_{norm}). De hogere blootstelling was gedeeltelijk het gevolg van de verminderde nierfunctie van de onderzochte proefpersonen. Het werd geschat dat de daling van de niet-renale klaring bij de patiënten die aan het onderzoek deelnamen, een stijging van 20% in de AUC van lacosamide veroorzaakte. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de farmacokinetiek van lacosamide niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

In een onderzoek bij oudere mannen en vrouwen, waaronder 4 patiënten ouder dan 75 jaar, was, vergeleken met jonge mannen, de AUC met respectievelijk ongeveer 30 en 50% verhoogd. Dit houdt gedeeltelijk verband met een lager lichaamsgewicht. Het genormaliseerde verschil voor wat betreft het lichaamsgewicht was respectievelijk 26 en 23%. Een verhoogde variabiliteit in blootstelling werd ook waargenomen. In deze studie was bij oudere proefpersonen de renale klaring van lacosamide slechts licht verminderd.

Een algemene dosisvermindering wordt niet nodig geacht, tenzij sprake is van een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Het pediatrische farmacokinetische profiel van lacosamide werd vastgesteld in een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte plasmaconcentratiegegevens verkregen in zes placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische studies en vijf open-label studies bij 1655 volwassen en pediatrische patiënten met epilepsie van 1 maand tot 17 jaar oud. Drie van deze studies werden uitgevoerd bij volwassenen, 7 bij pediatrische patiënten en 1 bij een gemengde populatie. De toegediende doses lacosamide varieerden van 2 tot 17,8 mg/kg/dag bij tweemaaldaagse toediening, met een maximum van 600 mg/dag.

De plasmaklaring werd geschat op 0,46 l/u, 0,81 l/u, 1,03 l/u en 1,34 l/u voor pediatrische patiënten met een gewicht van respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg. Ter vergelijking, de plasmaklaring bij volwassen patiënten (met een lichaamsgewicht van 70 kg) werd geschat op 1,74 l/u.

Een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte farmacokinetische monsters uit een onderzoek met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen liet een vergelijkbare

blootstelling zien bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en bij patiënten met partieel beginnende aanvallen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek waren de verkregen plasmaconcentraties van lacosamide gelijk aan of slechts marginaal hoger dan die werden waargenomen bij patiënten die met lacosamide werden behandeld, waardoor kleine of niet-bestaande marges voor menselijke blootstelling resteren.

In een onderzoek bij onder narcose gebrachte honden op het gebied van veiligheidsfarmacologie werd na intraveneuze toediening van lacosamide, zeer waarschijnlijk als gevolg van een cardiodepressieve werking, een voorbijgaande toename van het PR-interval en de duur van het QRS-complex en een daling van de bloeddruk aangetoond. Deze voorbijgaande veranderingen traden op in hetzelfde concentratiebereik als na de aanbevolen maximale klinische dosering. Bij onder narcose gebrachte honden en Cynomolgus apen werden bij intraveneuze doses van 15-60 mg/kg een verlangzaming van de boezem- en kamergeleiding, atrioventriculair blok en atrioventriculaire dissociatie waargenomen. In de studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden vanaf ongeveer 3 maal de menselijke blootstelling bij ratten lichte reversibele leververanderingen waargenomen. Tot deze veranderingen behoorden een hoger orgaangewicht, hypertrofie van hepatocyten, een toename van de serumconcentraties van leverenzymen en een toename van totaal cholesterol en triglyceriden. Afgezien van de hypertrofie van hepatocyten werden geen verdere histopathologische veranderingen waargenomen.

In onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij knaagdieren en konijnen werden bij ratten bij maternale toxische dosis, overeenkomend met systemische blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de verwachte klinische blootstelling, geen teratogene effecten waargenomen, maar wel een toename van het aantal doodgeboren jongen en van de sterfte van de jongen in de peripartumperiode en van een enigszins gereduceerde hoeveelheid levend geboren jongen per nest en een lager lichaamsgewicht van de jongen. Omdat bij dieren geen hogere blootstellingsniveaus konden worden getest vanwege de maternale toxiciteit zijn de gegevens onvoldoende voor het volledig karakteriseren van het embryo-/foetotoxisch en teratogeen potentieel van lacosamide.

Uit onderzoek bij ratten bleek dat lacosamide en/of zijn metaboliëten snel de placentaire barrière passeren.

Bij jonge ratten en honden verschillen de vormen van toxiciteit kwalitatief niet van de vormen van toxiciteit die bij volwassen dieren worden waargenomen. Bij jonge ratten werd een lager lichaamsgewicht waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die gelijkwaardig waren aan de verwachte klinische blootstelling. Bij jonge honden begonnen tijdelijke en dosisgerelateerde klinische symptomen van het centraal zenuwstelsel zichtbaar te worden bij systemische blootstellingen onder de verwachte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-bijstelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Gebleken is dat het product, gemengd met de in rubriek 6.6 genoemde verdunningsmiddelen en bewaard in glas of PVC-zakken, bij temperaturen tot 25°C gedurende 24 uur chemisch en fysisch stabiel is. Vanuit microbiologisch standpunt dient dit product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn, voorafgaand aan gebruik, bewaartijd en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, injectieflacon van type I geperst glas met een rubber sluiting van broombutyl.

Verpakking van 1 x 20 ml en 5 x 20 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Producten met vaste deeltjes of verkleuring dienen niet te worden gebruikt.

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik en ongebruikte oplossing dient te worden afgevoerd.

Gebleken is dat Lacosamide Accord oplossing voor infusie, bewaard in glas of PVC-zakken bij temperaturen tot 25°C, minstens 24 uur fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met een van de volgende verdunningsmiddelen.

Verdunningsmiddelen:

0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie

5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor injectie

ringerlactaatoplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona,

Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Accord Healthcare B.V., (Alleen voor Lacosamide filmomhulde tabletten)
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Pharmadox Healthcare Limited (alleen voor lacosamide oplossing voor infusie)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP – risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2. van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- . op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- . steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAMESTOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
14 x 1 filmomhulde tablet
56 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET**

Buitenverpakking – behandelingsstartpakket bevattende 4 dozen van 14 filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 50 mg
Lacosamide Accord 100 mg
Lacosamide Accord 150 mg
Lacosamide Accord 200 mg
filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Lacosamide Accord 50 mg
1 filmomhulde tablet bevat 50 mg lacosamide.
Lacosamide Accord 100 mg
1 filmomhulde tablet bevat 100 mg lacosamide.
Lacosamide Accord 150 mg
1 filmomhulde tablet bevat 150 mg lacosamide.
Lacosamide Accord 200 mg
1 filmomhulde tablet bevat 200 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Behandelingsstartpakket
Elke verpakking met 56 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van 4 weken bevat:
14 filmomhulde tabletten Lacosamide Accord 50 mg
14 filmomhulde tabletten Lacosamide Accord 100 mg
14 filmomhulde tabletten Lacosamide Accord 150 mg
14 filmomhulde tabletten Lacosamide Accord 200 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Tussenverpakking

Verpakking 14 tabletten – week 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 filmomhulde tablet bevat 50 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Week 1

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Etiket blisterverpakking – week 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 1

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Tussenverpakking

Verpakking 14 tabletten – week 2

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 filmomhulde tablet bevat 100 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Week 2

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Lacosamide Accord 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Etiket blisterverpakking – week 2

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 2

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Tussenverpakking

Verpakking 14 tabletten – week 3

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 filmomhulde tablet bevat 150 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Week 3

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Etiket blisterverpakking – week 3

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 3

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Tussenverpakking

Verpakking 14 tabletten – week 4

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 filmomhulde tablet bevat 200 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Week 4

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1230/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lacosamide Accord 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALLEEN BEHANDELINGSSTARTPAKKET

Etiket blisterverpakking – week 4

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten
lacosamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 4

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lacosamide Accord 10 mg/ml oplossing voor infusie
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing voor infusie bevat 10 mg lacosamide.
1 injectieflacon van 20 ml bevat 200 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon x 20 ml oplossing voor infusie
5 injectieflacon x 20 ml oplossing voor infusie

200 mg/20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik
Alleen voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacosamide Accord 10 mg/ml oplossing voor infusie
lacosamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing voor infusie bevat 10 mg lacosamide.
1 injectieflacon van 20 ml bevat 200 mg lacosamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

200 mg/20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Alleen voor eenmalig gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
IV gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

lacosamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lacosamide Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lacosamide Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Lacosamide Accord?

Lacosamide Accord bevat lacosamide. Lacosamide behoort tot de groep geneesmiddelen die “anti-epileptica” worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie.

- U heeft dit geneesmiddel gekregen om het aantal stuipen (toevallen, epileptische aanvallen) dat u heeft te verminderen.

Waarvoor wordt Lacosamide Accord gebruikt?

- Dit geneesmiddel wordt gebruikt:
 - op zichzelf en in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie die zich kenmerkt door het optreden van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie. Bij deze vorm van epilepsie treffen de stuipen aanvankelijk slechts één kant van uw hersenen, maar kunnen ze zich vervolgens verspreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van uw hersenen.
 - in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (ernstige insulten, met inbegrip van bewustzijnsverlies) bij patiënten met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie (het type epilepsie waarvan wordt gedacht dat die een genetische oorzaak heeft).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u niet zeker weet of u allergisch bent, vraag dit dan aan uw arts.
- U bent allergisch voor pinda's of soja.

- U heeft een bepaald soort hartslagprobleem genaamd tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok.

Gebruik dit middel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt wanneer:

- u gedachten over zelfverminking of zelfmoord heeft. Een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals lacosamide kreeg gedachten over zelfverminking of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- u een hartprobleem heeft waardoor uw hartslag verstoord raakt en u regelmatig een extreem langzame, snelle of onregelmatige hartslag heeft zoals atrioventriculair blok, boezemfibrilleren en boezemfladderen).
- u een ernstige hartaandoening heeft zoals hartfalen of een hartaanval heeft gehad.
- u zich vaak duizelig voelt of omvalt. Dit middel kan u duizelig maken - hierdoor kan het risico op door een ongeval veroorzaakt letsel of vallen toenemen. Dit betekent dat u voorzichtig moet zijn totdat u aan de effecten van dit geneesmiddel gewend bent.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u Lacosamide Accord gebruikt, neem dan contact op met uw arts indien u met een nieuw type aanvallen of een verergering van bestaande aanvallen te maken krijgt.

Als u Lacosamide Accord gebruikt en verschijnselen ervaart van een abnormale hartslag (zoals een trage, snelle of onregelmatige hartslag, hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen), roep dan onmiddellijk medische hulp in (zie rubriek 4).

Kinderen

Lacosamide Accord wordt niet aanbevolen voor kinderen onder 2 jaar met epilepsie die gekenmerkt wordt door partieel beginnende aanvallen en niet aanbevolen voor kinderen onder 4 jaar met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Dit komt omdat we nog niet weten of dit geneesmiddel zal werken en of het veilig is voor kinderen in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lacosamide Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt die een effect hebben op uw hart - de reden hiervoor is dat dit middel ook een effect op uw hart kan hebben:

- geneesmiddelen voor de behandeling van hartproblemen;
- geneesmiddelen die het PR-interval op een hartfilmpje (ECG of elektrocardiogram) kunnen verlengen, zoals geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of pijn genaamd carbamazepine, lamotrigine of pregabaline;
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde vormen van onregelmatige hartslag of hartfalen te behandelen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Vertel het uw arts of apotheker ook als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt - de reden hiervoor is dat deze geneesmiddelen het effect van dit middel op uw lichaam kunnen vergroten of verkleinen:

- geneesmiddelen tegen schimmelinfecties zoals fluconazol, itraconazol of ketoconazol;
- geneesmiddelen tegen hiv zoals ritonavir;

- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties zoals claritromycine of rifampicine;
- een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om milde angst en depressie te behandelen genaamd sint-janskruid.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Neem uit voorzorg geen Lacosamide Accord met alcohol.

Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten het gebruik van anticonceptiemiddelen met de arts bespreken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, omdat de effecten van dit middel op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn. Het wordt niet aanbevolen om uw baby borstvoeding te geven terwijl u dit middel gebruikt, omdat het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u zwanger wordt of zwanger wilt worden. Hij/zij zal u helpen beslissen of u dit middel moet innemen of niet.

Zet de behandeling niet stop zonder dit eerst met uw arts te bespreken aangezien uw stuipen (toevallen, epileptische aanvallen) hierdoor kunnen toenemen. Een verergering van uw aandoening kan ook schadelijk zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto, fiets niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft. De reden hiervoor is dat dit middel duizeligheid en wazig zien kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Andere vorm(en) van dit geneesmiddel kunnen geschikter zijn voor kinderen. Vraag uw arts of apotheker om advies.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem dit middel tweemaal per dag in met een tussentijd van ongeveer 12 uur.
- Probeer de tablet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
- Slik de tablet door met een glas water.
- U mag dit middel met of zonder voedsel innemen.

Meestal begint u met de dagelijkse inname van een lage dosis waarna uw arts deze dosis in de loop van een aantal weken langzaam zal verhogen. Als u de dosis heeft bereikt die goed bij u werkt, wordt dit de “onderhoudsdosis” genoemd. Vanaf dat moment krijgt u elke dag dezelfde hoeveelheid. Dit middel wordt gebruikt voor behandeling op lange termijn. U moet dit middel blijven gebruiken totdat uw arts u vertelt dat u mag stoppen.

Hoeveel neemt u in?

Hieronder staan de normale aanbevolen doseringen van dit middel voor verschillende leeftijdsgroepen en gewichten. Als u problemen heeft met uw nieren of uw lever, kan uw arts u een andere dosis voorschrijven.

Jongeren tot 18 jaar en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

Als u alleen dit middel inneemt

De gebruikelijke startdosering voor dit middel is tweemaal daags 50 mg.
Uw arts kan ook een startdosering van tweemaal daags 100 mg Lacosamide Accord voorschrijven.

Uw arts kan uw tweemaaldaagse dosis elke week met 50 mg verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een tweemaaldaagse onderhoudsdosis tussen 100 mg en 300 mg bereikt.

Als u dit middel in combinatie met andere geneesmiddelen tegen epilepsie inneemt

De gebruikelijke startdosering voor dit middel is tweemaal daags 50 mg.

Uw arts kan uw tweemaaldaagse dosis elke week met 50 mg verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een tweemaaldaagse onderhoudsdosis tussen 100 mg en 200 mg bereikt.

Als u 50 kg of meer weegt kan uw arts beslissen om een behandeling met dit middel te starten met een enkele “oplaaddosis” van 200 mg. U start dan 12 uur later met uw definitieve onderhoudsdosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van minder dan 50 kg

- *Bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen:* Merk op dat dit middel niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

- *Bij de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen:* Merk op dat dit middel niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar.

De dosis hangt af van het lichaamsgewicht. De behandeling start normaal gesproken met de stroop en er wordt alleen op tabletten overgestapt als de patiënt in staat is tabletten in te nemen en de goede dosis kan krijgen met de verschillende tabletsterktes. De arts zal de toedieningsvorm voorschrijven die het meest geschikt is.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer dit middel heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Probeer niet te rijden.

U kunt last krijgen van:

- duizeligheid;
- misselijkheid (nausea) of overgeven (braken);
- stuipen (toevallen, epileptische aanvallen), problemen met uw hartslag zoals een trage, snelle of onregelmatige hartslag, coma of een daling in bloeddruk met een snelle hartslag en zweten.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis bent vergeten en er nog geen 6 uur zijn verstreken sinds het moment waarop u de tablet eigenlijk had moeten innemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als u een dosis bent vergeten en er al meer dan 6 uur zijn verstreken sinds het moment waarop u de tablet eigenlijk had moeten innemen, neem de overgeslagen tablet dan niet meer in. Neem dit middel in plaats daarvan weer in op hetzelfde tijdstip als u normaal zou doen.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Stop niet met het innemen van dit middel zonder dit met uw arts te bespreken, omdat uw epilepsie kan terugkomen of verergeren.
- Als uw arts beslist dat u moet stoppen met de behandeling met dit middel, dan zal de arts u vertellen hoe u de dosis stap voor stap moet afbouwen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen van het zenuwstelsel zoals duizeligheid kunnen vaker voorkomen na een enkele “oplaaddosis”.

Vertel het uw arts of apotheker als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Hoofdpijn;
- Duizeligheid of misselijkheid (nausea);
- Dubbelzien (diplopie).

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Korte trekkingen van een spier of een spiergroep (myoklonische aanvallen);
- Problemen bij het coördineren van uw bewegingen of bij het lopen;
- Evenwichtsproblemen, trillingen (tremor), tinteling (paresthesie) of spierspasmen, gemakkelijk vallen en blauwe plekken krijgen;
- Problemen met uw geheugen, nadenken of het vinden van woorden, verwardheid;
- Snelle en ongecontroleerde bewegingen van de ogen (nystagmus), wazig zien;
- Draaiduizeligheid met stoornis in het evenwicht (vertigo), een dronken gevoel;
- Misselijkheid (braken), droge mond, verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie), overmatige gasvorming in de maag of darmen, diarree;
- Verminderd gevoel of gevoeligheid, moeilijkheden bij het duidelijk uitspreken van woorden, aandachtsstoornis;
- Geluiden in het oor zoals brom-, bel- of fluitgeluiden;
- Prikkelbaarheid, slaapproblemen, depressie;
- Slaperigheid, vermoeidheid of zwakte (asthenie);
- Jeuk, huiduitslag.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Trage hartslag, hartkloppingen (palpitaties), onregelmatige pols of andere veranderingen in de elektrische activiteit van uw hart (geleidingsstoornis);
- Overdreven gevoel van welbevinden, het zien en/of horen van dingen die niet echt zijn;
- Allergische reactie op geneesmiddelenname, galbulten;
- Bloedonderzoek kan wijzen op een afwijkende leverfunctie, leverletsel;
- Zelfmoordgedachten of gedachten om zichzelf pijn te doen of een zelfmoordpoging doen: neem onmiddellijk contact op met uw arts;
- Zich boos of opgewonden (geagiteerd) voelen;
- Abnormaal denken of werkelijkheidsgevoel verliezen;
- Ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht, de keel, handen, voeten, enkels of onderbenen veroorzaakt;
- Flauwvallen;
- Abnormale, onwillekeurige bewegingen (dyskinesie).

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Abnormaal snelle hartslag (ventriculaire tachyritmie);
- Een zere keel, temperatuurverhoging en meer infecties krijgen dan gebruikelijk. Bloedonderzoek kan wijzen op een sterke vermindering van een specifieke klasse van witte bloedcellen (agranulocytose);
- Een ernstige huidreactie die gepaard kan gaan met temperatuurverhoging en andere griepachtige symptomen, huiduitslag op het gezicht, uitgebreide huiduitslag en opgezette klieren (gezwollen lymfeklieren). Bloedonderzoek kan wijzen op hogere leverenzymspiegels en een verhoging van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofilie);

- Een uitgebreide huiduitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom) en een ernstigere vorm van huiduitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (toxische epidermale necrolyse);
- Aanval van bewusteloosheid met spiertrekkingen (convulsie).

Extra bijwerkingen bij kinderen

De extra bijwerkingen bij kinderen waren loopneus (nasofaryngitis), koorts (pyrexie), zere keel (faryngitis), minder eten dan gebruikelijk (verminderde eetlust), veranderingen in gedrag, niet zichzelf zijn (abnormaal gedrag) en minder energie hebben (lethargie). Slaperigheid (sommolentie) is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij kinderen en komt voor bij meer dan 1 op de 10 kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 50 mg bevat 50 mg lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 100 mg bevat 100 mg lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 150 mg bevat 150 mg lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 200 mg bevat 200 mg lacosamide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose-L, hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd), watervrij colloïdaal siliciumdioxide, crospovidon en magnesiumstearaat.
Tabletomhulling: polyvinylalcohol, polyethyleenglycol, talk, titaandioxide (E171), lecithine (soja) en kleurstoffen*.
*De kleurstoffen zijn:
50 mg tablet: rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), indigotine (E132)
100 mg tablet: geel ijzeroxide (E172)
150 mg tablet: rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)
200 g tablet: indigotine (E132)

Hoe ziet Lacosamide Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Lacosamide Accord-tabletten van 50 mg zijn roze, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 10,3 x 4,8 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "50" op de andere kant.
- Lacosamide Accord-tabletten van 100 mg zijn donkergele, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 13,0 x 6,0 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "100" op de andere kant.
- Lacosamide Accord-tabletten van 150 mg zijn zalmkleurige, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 15,0 x 6,9 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "150" op de andere kant.
- Lacosamide Accord-tabletten van 200 mg zijn blauwe, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 16,4 x 7,6 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "200" op de andere kant.

Lacosamide Accord is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 56, 60 of 168 filmomhulde tabletten.

De verpakking met 14 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten is verkrijgbaar als geperforeerde eenheidsdosisverpakkingen in blisterverpakkingen van PVC/PVdC/Alu, verzegeld met aluminiumfolie. Alle andere verpakkingen zijn verkrijgbaar als standaard blisterverpakkingen van PVC-PVdC/Alu, verzegeld met aluminiumfolie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nederland

of

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

08040 Barcelona, Spanje

of

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Polen

of

Accord Healthcare Single

Member S.A.

64th Km National Road Athens Lamia,

Schimatari, 32009, Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lacosamide Accord 50 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 100 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 150 mg filmomhulde tabletten
Lacosamide Accord 200 mg filmomhulde tabletten

lacosamide

Het behandelingsstartpakket is alleen geschikt voor jongeren tot 18 jaar en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lacosamide Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lacosamide Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Lacosamide Accord?

Lacosamide Accord bevat lacosamide. Lacosamide behoort tot de groep geneesmiddelen die “anti-epileptica” worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie.

- U heeft dit geneesmiddel gekregen om het aantal stuipen (toevallen, epileptische aanvallen) dat u heeft te verminderen.

Waarvoor wordt Lacosamide Accord gebruikt?

- Dit middel wordt gebruikt:
 - op zichzelf en in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie die zich kenmerkt door het optreden van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie. Bij deze vorm van epilepsie treffen de stuipen aanvankelijk slechts één kant van uw hersenen, maar kunnen ze zich vervolgens verspreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van uw hersenen.
 - in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (ernstige insulten, met inbegrip van bewustzijnsverlies) bij patiënten met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie (het type epilepsie waarvan wordt gedacht dat die een genetische oorzaak heeft).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u niet zeker weet of u allergisch bent, vraag dit dan aan uw arts.
- U heeft een bepaald soort hartslagprobleem genaamd tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok.

Gebruik dit middel niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt wanneer:

- u gedachten over zelfverminking of zelfmoord heeft. Een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals lacosamide kreeg gedachten over zelfverminking of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- u een hartprobleem heeft waardoor uw hartslag verstoord raakt en u regelmatig een extreem langzame, snelle of onregelmatige hartslag heeft (zoals atrioventriculair blok, boezemfibrilleren en boezemfladderen).
- u een ernstige hartaandoening heeft zoals hartfalen of een hartaanval heeft gehad.
- u zich vaak duizelig voelt of omvalt. Dit middel kan u duizelig maken – hierdoor kan het risico op door een ongeval veroorzaakt letsel of vallen toenemen. Dit betekent dat u voorzichtig moet zijn totdat u aan de effecten van dit geneesmiddel gewend bent.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u Lacosamide Accord gebruikt, neem dan contact op met uw arts indien u met een nieuw type aanvallen of een verergering van bestaande aanvallen te maken krijgt.

Als u Lacosamide Accord gebruikt en verschijnselen ervaart van een abnormale hartslag (zoals een trage, snelle of onregelmatige hartslag, hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen), roep dan onmiddellijk medische hulp in (zie rubriek 4).

Kinderen

Dit middel wordt niet aanbevolen voor kinderen onder 2 jaar met epilepsie die wordt gekenmerkt door partieel beginnende aanvallen en niet aanbevolen voor kinderen onder 4 jaar met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Dit komt omdat we nog niet weten of dit geneesmiddel zal werken en of het veilig is voor kinderen in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lacosamide Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt die een effect hebben op uw hart - de reden hiervoor is dat dit middel ook een effect op uw hart kan hebben:

- geneesmiddelen voor de behandeling van hartproblemen;
- geneesmiddelen die het PR-interval op een hartfilmpje (ECG of elektrocardiogram) kunnen verlengen zoals geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of pijn genaamd carbamazepine, lamotrigine of pregabaline;
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde vormen van onregelmatige hartslag of hartfalen te behandelen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Vertel het uw arts of apotheker ook als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt - de reden hiervoor is dat deze geneesmiddelen het effect van dit middel op uw lichaam kunnen vergroten of verkleinen:

- geneesmiddelen tegen schimmelinfecties zoals fluconazol, itraconazol of ketoconazol;

- geneesmiddelen tegen hiv zoals ritonavir;
- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties zoals claritromycine of rifampicine;
- een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om milde angst en depressie te behandelen genaamd sint-janskruid.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Neem uit voorzorg geen Lacosamide Accord met alcohol.

Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten het gebruik van anticonceptiemiddelen met de arts bespreken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, omdat de effecten van dit middel op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn.

Het wordt niet aanbevolen om borstvoeding aan uw baby te geven als u dit middel gebruikt, omdat het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u zwanger wordt of zwanger wilt worden. Hij/zij zal u helpen beslissen of u dit middel moet innemen of niet.

Zet de behandeling niet stop zonder dit eerst met uw arts te bespreken aangezien uw stuipen (toevallen, epileptische aanvallen) hierdoor kunnen toenemen. Een verergering van uw aandoening kan ook schadelijk zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto, fiets niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft. De reden hiervoor is dat dit middel duizeligheid en wazig zien kan veroorzaken.

Lacosamide Accord bevat sojalecithine

Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit middel niet gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Voor kinderen zijn mogelijk een of meer andere vormen van dit geneesmiddel geschikter. Vraag uw arts of apotheker hiernaar.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem dit middel tweemaal per dag in met een tussentijd van ongeveer 12 uur.
- Probeer de tablet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
- Slik de tablet door met een glas water.
- U mag dit middel met of zonder voedsel innemen.

Meestal begint u met de dagelijkse inname van een lage dosis waarna uw arts deze dosis in de loop van een aantal weken langzaam zal verhogen. Als u de dosis heeft bereikt die goed bij u werkt, wordt dit de “onderhoudsdosis” genoemd. Vanaf dat moment krijgt u elke dag dezelfde hoeveelheid. Dit middel wordt gebruikt voor behandeling op lange termijn. U moet dit middel blijven gebruiken totdat uw arts u vertelt dat u mag stoppen.

Hoeveel neemt u in?

Hieronder staan de normale aanbevolen doseringen van dit middel voor verschillende leeftijdsgroepen en gewichten. Als u problemen heeft met uw nieren of uw lever, kan uw arts u een andere dosis voorschrijven.

Alleen voor jongeren tot 18 jaar en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

Als u alleen dit middel inneemt

De gebruikelijke startdosering voor dit middel is tweemaal daags 50 mg.

Uw arts kan ook een startdosering van tweemaal daags 100 mg van dit middel voorschrijven.

Uw arts kan uw tweemaal daagse dosis elke week met 50 mg verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een tweemaal daagse onderhoudsdosis tussen 100 mg en 300 mg bereikt.

Als u dit middel in combinatie met andere geneesmiddelen tegen epilepsie gebruikt:

Start van de behandeling (eerste 4 weken)

Deze verpakking (starterverpakking) wordt gebruikt wanneer u start met uw behandeling met dit middel. Deze verpakking bevat 4 verschillende verpakkingen voor de eerste 4 weken van behandeling, d.w.z. één verpakking voor iedere week. Iedere verpakking bevat 14 tabletten, overeenkomend met 2 tabletten per dag gedurende 7 dagen. Iedere verpakking bevat een andere doseringssterkte van dit middel, waardoor u uw dosis geleidelijk kunt verhogen.

U zult uw behandeling starten met een lage dosis Lacosamide Accord, gewoonlijk 50 mg tweemaal per dag, en deze wekelijks verhogen. De gebruikelijke dosis die iedere week gedurende de eerste 4 behandelingsweken per dag genomen mag worden, is weergegeven in onderstaande tabel. Uw arts zal u vertellen of u alle 4 verpakkingen nodig heeft.

Tabel: Start van de behandeling (de eerste 4 weken)

Week	Verpakking die moet worden gebruikt	Eerste dosis ('s ochtends)	Tweede dosis ('s avonds)	TOTALE dagelijkse dosis
Week 1	Vermelding van "Week 1" op de verpakking	50 mg (1 tablet Lacosamide Accord 50 mg)	50 mg (1 tablet Lacosamide Accord 50 mg)	100 mg
Week 2	Vermelding van "Week 2" op de verpakking	100 mg (1 tablet Lacosamide Accord 100 mg)	100 mg (1 tablet Lacosamide Accord 100 mg)	200 mg
Week 3	Vermelding van "Week 3" op de verpakking	150 mg (1 tablet Lacosamide Accord 150 mg)	150 mg (1 tablet Lacosamide Accord 150 mg)	300 mg
Week 4	Vermelding van "Week 4" op de verpakking	200 mg (1 tablet Lacosamide Accord 200 mg)	200 mg (1 tablet Lacosamide Accord 200 mg)	400 mg

Onderhoudsbehandeling (na de eerste 4 weken)

Na de eerste 4 weken van de behandeling kan uw arts de dosis aanpassen waarmee u uw behandeling op lange termijn zult voortzetten. Deze dosis wordt de onderhoudsdosis genoemd en hangt af van de manier waarop u op dit middel reageert. Voor de meeste patiënten ligt de onderhoudsdosis tussen 200 mg en 400 mg per dag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar onder 50 kg

Het behandelingsstartpakket is niet geschikt voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van minder dan 50 kg.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer dit middel heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Probeer niet te rijden.

U kunt last krijgen van:

- duizeligheid;
- misselijkheid (nausea) of overgeven (braken);

- stuipen (toevallen, epileptische aanvallen), problemen met uw hartslag zoals een trage, snelle of onregelmatige hartslag, coma of een daling in bloeddruk met een snelle hartslag en zweten.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis bent vergeten en er nog geen 6 uur zijn verstreken sinds het moment waarop u de tablet eigenlijk had moeten innemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als u een dosis bent vergeten en er al meer dan 6 uur zijn verstreken sinds het moment waarop u de tablet eigenlijk had moeten innemen, neem de overgeslagen tablet dan niet meer in. Neem dit middel in plaats daarvan weer in op hetzelfde tijdstip als u normaal zou doen.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Stop niet met het innemen van dit middel zonder dit met uw arts te bespreken, omdat uw epilepsie kan terugkomen of verergeren.
- Als uw arts beslist dat u moet stoppen met de behandeling met dit middel, dan zal de arts u vertellen hoe u de dosis stap voor stap moet afbouwen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of apotheker als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Hoofdpijn;
- Duizeligheid of misselijkheid (nausea);
- Dubbelzien (diplopie).

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Korte trekkingen van een spier of een spiergroep (myoklonische aanvallen);
- Problemen bij het coördineren van uw bewegingen of bij het lopen;
- Evenwichtsproblemen, trillingen (tremor), tinteling (paresthesie) of spierspasmen, gemakkelijk vallen en blauwe plekken krijgen;
- Problemen met uw geheugen, nadenken of het vinden van woorden, verwardheid;
- Snelle en ongecontroleerde bewegingen van de ogen (nystagmus), wazig zien;
- Draaiduizeligheid met stoornis in het evenwicht (vertigo), een dronken gevoel;
- Misselijkheid (braken), droge mond, verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie), overmatige gasvorming in de maag of darmen, diarree;
- Verminderd gevoel of gevoeligheid, moeilijkheden bij het duidelijk uitspreken van woorden, aandachtsstoornis;
- Geluiden in het oor zoals brom-, bel- of fluitgeluiden;
- Prikkelbaarheid, slaapproblemen, depressie;
- Slaperigheid, vermoeidheid of zwakte (asthenie);
- Jeuk, huiduitslag.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Trage hartslag, hartkloppingen (palpaties), onregelmatige pols of andere veranderingen in de elektrische activiteit van uw hart (geleidingsstoornis);
- Overdreven gevoel van welbevinden, het zien en/of horen van dingen die niet echt zijn;
- Allergische reactie op geneesmiddelenname, galbulten;
- Bloedonderzoek kan wijzen op een afwijkende leverfunctie, leverletsel;

- Zelfmoordgedachten of gedachten om zichzelf pijn te doen of een zelfmoordpoging doen: neem onmiddellijk contact op met uw arts;
- Zich boos of opgewonden (geagiteerd) voelen;
- Abnormaal denken of werkelijkheidsgevoel verliezen;
- Ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht, de keel, handen, voeten, enkels of onderbenen veroorzaakt;
- Flauwvallen;
- Abnormale, onwillekeurige bewegingen (dyskinesie).

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Abnormaal snelle hartslag (ventriculaire tachyritmie);
- Een zere keel, temperatuurverhoging en meer infecties krijgen dan gebruikelijk. Bloedonderzoek kan wijzen op een sterke vermindering van een specifieke klasse van witte bloedcellen (agranulocytose);
- Een ernstige huidreactie die gepaard kan gaan met temperatuurverhoging en andere griepachtige symptomen, huiduitslag op het gezicht, uitgebreide huiduitslag en opgezette klieren (gezwollen lymfeklieren). Bloedonderzoek kan wijzen op, hogere leverenzymspiegels en een verhoging van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofilie);
- Een uitgebreide huiduitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom) en een ernstigere vorm van huiduitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (toxische epidermale necrolyse);
- Aanval van bewusteloosheid met spiertrekkingen (convulsie).

Extra bijwerkingen bij kinderen

De extra bijwerkingen bij kinderen waren koorts (pyrexie), loopneus (nasofaryngitis), zere keel (faryngitis), minder eten dan gebruikelijk (verminderde eetlust), veranderingen in gedrag, niet zichzelf zijn (abnormaal gedrag) en minder energie hebben (lethargie). Slaperigheid (sommolentie) is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij kinderen en komt voor bij meer dan 1 op de 10 kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 50 mg bevat 50 mg lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 100 mg bevat 100 mg lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 150 mg bevat 150 mg lacosamide.
Eén tablet Lacosamide Accord 200 mg bevat 200 mg lacosamide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose-L, hydroxypropylcellulose (laag gesubstitueerd), watervrij colloïdaal siliciumdioxide, crospovidon en magnesiumstearaat.
Tabletomhulling: polyvinylalcohol, polyethyleenglycol, talk, titaandioxide (E171), lecithine (soja) en kleurstoffen*.
*De kleurstoffen zijn:
tablet van 50 mg: rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), indigotine (E132)
tablet van 100 mg: geel ijzeroxide (E172)
tablet van 150 mg: rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)
tablet van 200 mg: indigotine (E132)

Hoe ziet Lacosamide Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Lacosamide Accord-tabletten van 50 mg zijn roze, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 10,3 x 4,8 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "50" op de andere kant.
- Lacosamide Accord-tabletten van 100 mg zijn donkergele, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 13,0 x 6,0 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "100" op de andere kant.
- Lacosamide Accord-tabletten van 150 mg zijn zalmkleurige, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 15,0 x 6,9 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "150" op de andere kant.
- Lacosamide Accord-tabletten van 200 mg zijn blauwe, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 16,4 x 7,6 mm, met de opdruk "L" op de ene kant en "200" op de andere kant.

De startverpakking voor de behandeling bevat 56 filmomhulde tabletten verdeeld over 4 verpakkingen:

- de verpakking met vermelding van 'Week 1' bevat 14 tabletten van 50 mg
- de verpakking met vermelding van 'Week 2' bevat 14 tabletten van 100 mg
- de verpakking met vermelding van 'Week 3' bevat 14 tabletten van 150 mg
- de verpakking met vermelding van 'Week 4' bevat 14 tabletten van 200 mg

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

of

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

of

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

of

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lacosamide Accord 10 mg/ml oplossing voor infusie lacosamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lacosamide Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lacosamide Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Lacosamide Accord?

Lacosamide Accord bevat lacosamide. Lacosamide behoort tot de groep geneesmiddelen die “anti-epileptica” worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie.

- U heeft dit geneesmiddel gekregen om het aantal stuipen (toevallen, epileptische aanvallen) dat u heeft te verminderen.

Waarvoor wordt Lacosamide Accord gebruikt?

- Dit middel wordt gebruikt:
 - op zichzelf en in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie die zich kenmerkt door het optreden van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie. Bij deze vorm van epilepsie treffen de stuipen aanvankelijk slechts één kant van uw hersenen, maar kunnen ze zich vervolgens verspreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van uw hersenen.
 - in combinatie met andere anti-epileptica bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (ernstige insulten, met inbegrip van bewustzijnsverlies) bij patiënten met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie (het type epilepsie waarvan wordt gedacht dat die een genetische oorzaak heeft).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u niet zeker weet of u allergisch bent, vraag dit dan aan uw arts.
- U heeft een bepaald soort hartslagprobleem genaamd tweedegraads of derdeggraads atrioventriculair blok.

Gebruik Lacosamide Accord niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt wanneer:

- u gedachten over zelfverminking of zelfmoord heeft. Een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals lacosamide kreeg gedachten over zelfverminking of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- u een hartprobleem heeft waardoor uw hartslag verstoord raakt en u regelmatig een extreem langzame, snelle of onregelmatige hartslag heeft (zoals atrioventriculair blok, boezemfibrilleren en boezemfladderen).
- u een ernstige hartaandoening heeft zoals hartfalen of een hartaanval heeft gehad.
- u zich vaak duizelig voelt of omvalt. Lacosamide Accord kan u duizelig maken - hierdoor kan het risico op door een ongeval veroorzaakt letsel of vallen toenemen. Dit betekent dat u voorzichtig moet zijn totdat u aan de effecten van dit geneesmiddel gewend bent.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Lacosamide Accord gebruikt.

Als u Lacosamide Accord gebruikt, neem dan contact op met uw arts indien u met een nieuw type aanvallen of een verergering van bestaande aanvallen te maken krijgt.

Als u Lacosamide Accord gebruikt en verschijnselen ervaart van een abnormale hartslag (zoals een trage, snelle of onregelmatige hartslag, hartkloppingen, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen), roep dan onmiddellijk medische hulp in (zie rubriek 4).

Kinderen

Lacosamide Accord wordt niet aanbevolen voor kinderen onder 2 jaar met epilepsie die gekenmerkt wordt door partieel beginnende aanvallen en niet aanbevolen voor kinderen onder 4 jaar met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Dit komt omdat we nog niet weten of dit geneesmiddel zal werken en of het veilig is voor kinderen in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lacosamide Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt die een effect hebben op uw hart - de reden hiervoor is dat lacosamide ook een effect op uw hart kan hebben:

- geneesmiddelen voor de behandeling van hartproblemen;
- geneesmiddelen die het PR-interval op een hartfilmpje (ECG of elektrocardiogram) kunnen verlengen, zoals geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of pijn genaamd carbamazepine, lamotrigine of pregabaline;
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde vormen van onregelmatige hartslag of hartfalen te behandelen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Lacosamide Accord gebruikt.

Vertel het uw arts of apotheker ook als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt - de reden hiervoor is dat deze geneesmiddelen het effect van Lacosamide Accord op uw lichaam kunnen vergroten of verkleinen:

- geneesmiddelen tegen schimmelinfecties, zoals fluconazol, itraconazol of ketoconazol;
- een geneesmiddel tegen hiv, zoals ritonavir;
- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties, zoals claritromycine of rifampicine;
- een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om milde angst en depressie te behandelen genaamd sint-janskruid.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Lacosamide Accord gebruikt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Gebruik uit voorzorg geen Lacosamide Accord met alcohol.

Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten het gebruik van anticonceptiemiddelen met de arts bespreken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Lacosamide Accord wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, omdat de effecten van Lacosamide Accord op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn. Het wordt niet aanbevolen om uw baby borstvoeding te geven terwijl u dit middel gebruikt, omdat lacosamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u zwanger wordt of zwanger wilt worden. Hij/zij zal u helpen beslissen of u Lacosamide Accord moet gebruiken of niet.

Zet de behandeling niet stop zonder dit eerst met uw arts te bespreken aangezien uw stuipen (toevallen, epileptische aanvallen) hierdoor kunnen toenemen. Een verergering van uw aandoening kan ook schadelijk zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto, fiets niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft. De reden hiervoor is dat Lacosamide Accord duizeligheid en wazig zien kan veroorzaken.

Lacosamide Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,6 mmol (of 60 mg) natrium (het hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 3% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene. Dit moet u weten als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik van Lacosamide Accord

- De behandeling met Lacosamide Accord kan worden begonnen door:
 - het geneesmiddel via de mond in te nemen of
 - het via intraveneuze infusie (soms “IV-infuus” genoemd) toe te dienen waarbij het geneesmiddel in een ader door een arts of verpleegkundige wordt toegediend. De toediening duurt 15 tot 60 minuten.
- De intraveneuze infusie wordt doorgaans voor een korte periode gebruikt wanneer u het geneesmiddel niet via de mond kunt innemen.
- Uw arts zal beslissen hoeveel dagen u een infuus krijgt. Er is ervaring met tweemaaldaagse infusies Lacosamide Accord gedurende maximaal 5 dagen. Voor langduriger behandelingen zijn lacosamide tabletten en stroop beschikbaar.

Wanneer u van intraveneuze naar orale toediening overschakelt (of omgekeerd), blijven de hoeveelheid die u elke dag krijgt en de frequentie van de toediening gelijk.

- Gebruik Lacosamide Accord twee keer per dag – één keer ‘s ochtends en één keer ‘s avonds.
- Probeer het geneesmiddel elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te gebruiken.

Hoeveel gebruikt u?

Hieronder staan de normale aanbevolen doseringen Lacosamide Accord voor verschillende leeftijdsgroepen en gewichten. Als u problemen heeft met uw nieren of uw lever, kan uw arts u een andere dosis voorschrijven.

Jongeren tot 18 jaar en kinderen met een gewicht van 50 kg of meer en volwassenen

Als u alleen Lacosamide Accord gebruikt

De gebruikelijke startdosering Lacosamide Accord is tweemaal daags 50 mg.

De behandeling met Lacosamide Accord kan ook met een dosis van tweemaal daags 100 mg Lacosamide Accord starten.

Uw arts kan uw tweemaaldaagse dosis elke week met 50 mg verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een tweemaaldaagse onderhoudsdosis tussen 100 mg en 300 mg bereikt.

Als u Lacosamide Accord in combinatie met andere geneesmiddelen tegen epilepsie gebruikt

De gebruikelijke startdosering voor Lacosamide Accord is tweemaal daags 50 mg.

Uw arts kan uw tweemaaldaagse dosis elke week met 50 mg verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een tweemaaldaagse onderhoudsdosis tussen 100 mg en 200 mg bereikt.

Als u 50 kg of meer weegt, kan uw arts beslissen om een behandeling met Lacosamide Accord te beginnen met een enkele “oplaaddosis” van 200 mg. U start dan 12 uur later met uw definitieve onderhoudsdosis.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van minder dan 50 kg

- Bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen: Merk op dat dit middel niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.
- Bij de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen: Merk op dat dit middel niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar.

Als u alleen Lacosamide Accord gebruikt

Uw arts zal de dosis Lacosamide Accord bepalen op basis van uw lichaamsgewicht.

De gebruikelijke startdosering is tweemaal daags 1 mg (0,1 ml) voor elke kilogram (kg) lichaamsgewicht.

Uw arts kan uw tweemaaldaagse dosis vervolgens elke week met 1 mg (0,1 ml) per kg lichaamsgewicht verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een onderhoudsdosis bereikt. Doseringstabellen inclusief de maximale aanbevolen dosis vindt u hieronder.

Als u alleen Lacosamide Accord gebruikt – Deze tabellen dienen uitsluitend ter informatie. Uw arts zal de juiste dosis voor u berekenen.

Tweemaal daags te gebruiken voor kinderen vanaf 2 jaar met een gewicht van 10 kg tot minder dan 40 kg

Gewicht	Week 1 Startdosis: 0,1 ml/kg	Week 2 0,2 ml/kg	Week 3 0,3 ml/kg	Week 4 0,4 ml/kg	Week 5 0,5 ml/kg	Week 6 Maximaal aanbevolen dosis: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

Tweemaal daags te gebruiken voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg:

Gewicht	Week 1 Startdosis: 0,1 ml/kg	Week 2 0,2 ml/kg	Week 3 0,3 ml/kg	Week 4 0,4 ml/kg	Week 5 Maximaal aanbevolen dosis: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Als u Lacosamide Accord in combinatie met andere geneesmiddelen tegen epilepsie gebruikt
Uw arts zal de dosis Lacosamide Accord bepalen op basis van uw lichaamsgewicht.

Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 10 kg tot 50 kg is de gebruikelijke startdosering tweemaal daags 1 mg (0,1 ml) voor elke kilogram (kg) lichaamsgewicht.

Uw arts kan uw tweemaaldaagse dosis vervolgens elke week met 1 mg (0,1 ml) per kg lichaamsgewicht verhogen. Dit wordt gedaan totdat u een onderhoudsdosis bereikt. Een doseringstabel inclusief de maximale aanbevolen dosis vindt u hieronder.

Deze tabellen dienen uitsluitend ter informatie. Uw arts zal de juiste dosis voor u berekenen:

Tweemaal daags te gebruiken voor kinderen vanaf 4 jaar met een gewicht van 10 kg tot minder dan 20 kg

Gewicht	Week 1 Startdosis: 0,1 ml/kg	Week 2 0,2 ml/kg	Week 3 0,3 ml/kg	Week 4 0,4 ml/kg	Week 5 0,5 ml/kg	Week 6 Maximaal aanbevolen dosis: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Tweemaal daags te gebruiken voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 20 kg tot minder dan 30 kg:

Gewicht	Week 1 Startdosis: 0,1 ml/kg	Week 2 0,2 ml/kg	Week 3 0,3 ml/kg	Week 4 0,4 ml/kg	Week 5 Maximaal aanbevolen dosis: 0,5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

Tweemaal daags te gebruiken voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 30 kg tot 50 kg:

Gewicht	Week 1 Startdosis: 0,1 ml/kg	Week 2 0,2 ml/kg	Week 3 0,3 ml/kg	Week 4 Maximaal aanbevolen dosis: 0,4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als uw arts beslist uw behandeling met Lacosamide Accord te stoppen, dan zal de arts de dosis stap voor stap afbouwen. Dit gebeurt om te voorkomen dat uw epilepsie terugkomt of verergert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen van het zenuwstelsel zoals duizeligheid kunnen vaker voorkomen na een enkele “oplaaddosis”.

Vertel het uw arts of apotheker als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Hoofdpijn;
- Duizeligheid of misselijkheid (nausea);
- Dubbelzien (diplopie).

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Korte trekkingen van een spier of een spiergroep (myoklonische aanvallen);
- Problemen bij het coördineren van uw bewegingen of bij het lopen;
- Evenwichtsproblemen, trillingen (tremor), tinteling (paresthesie) of spierspasmen, gemakkelijk vallen en blauwe plekken krijgen;
- Problemen met uw geheugen, nadenken of het vinden van woorden, verwardheid;
- Snelle en ongecontroleerde bewegingen van de ogen (nystagmus), wazig zien;
- Draaiduizeligheid met stoornis in het evenwicht (vertigo), een dronken gevoel;
- Misselijkheid (braken), droge mond, verstopping (obstipatie), verstoorde spijsvertering (indigestie), overmatige gasvorming in de maag of darmen, diarree;
- Verminderd gevoel of gevoeligheid, moeilijkheden bij het duidelijk uitspreken van woorden, aandachtsstoornis;
- Geluiden in het oor zoals brom-, bel- of fluitgeluiden;
- Prikkelbaarheid, slaapproblemen, depressie;
- Slaperigheid, vermoeidheid of zwakte (asthenie);
- Jeuk, huiduitslag.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Trage hartslag, hartkloppingen (palpaties), onregelmatige pols of andere veranderingen in de elektrische activiteit van uw hart (geleidingsstoornis);
- Overdreven gevoel van welbevinden, het zien en/of horen van dingen die niet echt zijn;
- Allergische reactie op geneesmiddelgebruik, galbulten;
- Bloedonderzoek kan wijzen op een afwijkende leverfunctie, leverletsel;
- Zelfmoordgedachten of gedachten om zichzelf pijn te doen of een zelfmoordpoging doen: neem onmiddellijk contact op met uw arts;
- Zich boos of opgewonden (geagiteerd) voelen;
- Abnormaal denken of werkelijkheidsgevoel verliezen;
- Ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht, de keel, handen, voeten, enkels of onderbenen veroorzaakt;
- Flauwvallen;
- Abnormale, onwillekeurige bewegingen (dyskinesie).

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Abnormaal snelle hartslag (ventriculaire tachyritmie);
- Een zere keel, temperatuurverhoging en meer infecties krijgen dan gebruikelijk. Bloedonderzoek kan wijzen op een sterke vermindering van een specifieke klasse van witte bloedcellen (agranulocytose);
- Een ernstige huidreactie die gepaard kan gaan met temperatuurverhoging en andere griepachtige symptomen, huiduitslag op het gezicht, uitgebreide huiduitslag en opgezette klieren (gezwollen lymfeklieren). Bloedonderzoek kan wijzen op hogere leverenzymspiegels en een verhoging van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofilie);
- Een uitgebreide huiduitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond,

neus, ogen en geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom) en een ernstigere vorm van huidauitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (toxische epidermale necrolyse);

- Aanval van bewusteloosheid met spiertrekkingen (convulsie).

Extra bijwerkingen bij toediening als intraveneuze infusie

Er kunnen lokale bijwerkingen optreden.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Pijn of ongemak op de plaats van de injectie of irritatie.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Roodheid op de plaats van de injectie.

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

De extra bijwerkingen bij kinderen waren koorts (pyrexie), loopneus (nasofaryngitis), zere keel (faryngitis), minder eten dan gebruikelijk (verminderde eetlust), veranderingen in gedrag, niet zichzelf zijn (abnormaal gedrag) en minder energie hebben (lethargie). Slaperigheid (sommolentie) is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij kinderen en komt voor bij meer dan 1 op de 10 kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Iedere injectieflacon Lacosamide Accord oplossing voor infusie mag slechts één keer (eenmalig gebruik) worden gebruikt. Ongebruikte oplossing dient te worden afgevoerd.

Alleen een heldere oplossing, vrij van vaste deeltjes en verkleuring, mag worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lacosamide.
1 ml Lacosamide Accord oplossing voor infusie bevat 10 mg lacosamide.
1 injectieflacon bevat 20 ml Lacosamide Accord oplossing voor infusie, gelijk aan 200 mg lacosamide.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, zoutzuur, water voor injecties.

Hoe ziet Lacosamide Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Lacosamide Accord 10 mg/ml oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing, zonder deeltjes.

Lacosamide Accord oplossing voor infusie is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en 5 injectieflacons. Iedere injectieflacon bevat 20 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
08039, Barcelona
Spanje

Fabrikant

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanje

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Iedere injectieflacon Lacosamide Accord oplossing voor infusie mag slechts één keer worden gebruikt (eenmalig gebruik). Ongebruikte oplossing dient te worden afgevoerd (zie rubriek 3).

Lacosamide Accord oplossing voor infusie kan zonder verdere verdunning worden toegediend, of het kan verdund worden met de volgende oplossingen: 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing, 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing of ringerlactaatoplossing.

Vanuit microbiologisch standpunt dient dit product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn bewaartijd en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Chemische en fysieke stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij temperaturen tot 25°C voor een product dat gemengd is met deze verdunningsmiddelen en dat bewaard is in glas of PVC-zakken.