

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg lakosamid.

Varje injektionsflaska med 20 ml infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg lakosamid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 2,99 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH-värdet ligger på mellan 3,8 och 5,0 och osmolaliteten ligger på mellan 275 och 320 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lacosamide Adroiq är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med epilepsi.

Lacosamide Adroiq är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med epilepsi
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos barn från 4 års ålder, ungdomar och vuxna med idiopatisk generaliserad epilepsi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Läkaren ska ordinera den lämpligaste formuleringen och styrkan enligt vikt och dos.

Behandling med lakosamid kan initieras genom antingen oral administrering (antingen tabletter eller sirap) eller intravenös administrering (infusionsvätska, lösning). Infusionsvätska, lösning är ett alternativ för patienter när oral administrering för tillfället inte är möjlig.

Den totala behandlingstiden vid intravenös administrering av lakosamid avgörs av den behandlande läkaren. I kliniska studier har lakosamid administrerats som infusion två gånger om dagen i upp till 5 dagar som tilläggsbehandling. Övergång till eller från oral eller intravenös administrering kan göras direkt utan titrering. Den totala dagliga dosen och administreringen två gånger om dagen bör fortsätta. Patienter med kända konduktionsstörningar, patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som förlänger PR-intervallet eller patienter med svår hjärtsjukdom (till exempel myokardischemi och hjärtsvikt) ska övervakas noggrant när lakosamiddosen är högre än 400 mg/dag (se avsnittet om administreringssätt nedan och avsnitt 4.4).

Lakosamid måste tas 2 gånger dagligen (med cirka 12 timmars mellanrum).

I nedanstående tabell sammanfattas den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

Tabell 1: Rekommenderad dosering för ungdomar och barn som väger 50 kg eller mer och vuxna

Startdos	Titration (stegvis)	Maximal rekommenderad dos
Monoterapi: 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) eller 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn) Tilläggsbehandling: 50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn)	50 mg två gånger dagligen (100 mg/dygn) med en veckas mellanrum	Monoterapi: upp till 300 mg två gånger dagligen (600 mg/dygn) Tilläggsbehandling: upp till 200 mg två gånger dagligen (400 mg/dygn)
Alternativ initialdos* (om tillämpligt): 200 mg enkel laddningsdos följt av 100 mg två gånger dagligen (200 mg/dygn)		
* En laddningsdos kan ges till patienter i situationer där läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady-state-nivå av plasmakoncentrationen och terapeutisk effekt för lakosamid. Laddningsdosen bör administreras under medicinsk övervakning med beaktande av den ökade risken för allvarlig hjärtarytmi och biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Administrering av en laddningsdos har inte studerats vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.		

Tabell 2: Rekommenderad dosering för barn från 2 års ålder och ungdomar som väger under 50 kg

Startdos	Titration (stegvis)	Maximal rekommenderad dos
Monoterapi och tilläggsbehandling: 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn)	1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) med en veckas mellanrum	Monoterapi: - upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 10 kg till < 40 kg - upp till 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 40 kg till < 50 kg
		Tilläggsbehandling: - upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 10 kg till < 20 kg - upp till 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 20 kg till < 30 kg - upp till 4 mg/kg två gånger dagligen (8 mg/kg/dygn) hos patienter ≥ 30 kg till < 50 kg

Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna

Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)

Rekommenderad startdos är 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn), vilket bör ökas till en initial terapeutisk dos om 100 mg 2 gånger dagligen (200 mg/dygn) efter en vecka.

Behandling med lakosamid kan också initieras med 100 mg 2 gånger dagligen (200 mg/dygn) baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall gentemot potentiella biverkningar.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn) upp till en högsta rekommenderad dos om 300 mg 2 gånger dagligen (600 mg/dygn).

Hos patienter som har nått en högre dos än 200 mg 2 gånger dagligen (400 mg/dygn) och som behöver ytterligare ett antiepileptikum, ska nedanstående doseringsrekommendation för tilläggsbehandling följas.

Tilläggsbehandling (vid behandling av partiella anfall eller vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)

Rekommenderad startdos är 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn), vilket bör ökas till en initial terapeutisk dos om 100 mg 2 gånger dagligen (200 mg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 50 mg 2 gånger dagligen (100 mg/dygn) upp till en högsta rekommenderad daglig dos om 200 mg 2 gånger dagligen (400 mg/dygn).

Barn från 2 års ålder och ungdomar som väger under 50 kg

Doseringen fastställs baserat på kroppsvikten.

Monoterapi (vid behandling av partiella anfall)

Rekommenderad startdos är 1 mg/kg 2 gånger dagligen (2 mg/kg/dygn), vilket bör ökas till en initial terapeutisk dos om 2 mg/kg 2 gånger dagligen (4 mg/kg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen med en veckas mellanrum ökas med ytterligare 1 mg/kg 2 gånger dagligen (2 mg/kg/dygn). Dosen bör ökas gradvis tills man får ett optimalt svar. Lägsta effektiva dos ska användas. Hos barn som väger från 10 kg till under 40 kg rekommenderas en maximal dos på upp till 6 mg/kg 2 gånger dagligen (12 mg/kg/dygn). Hos barn som väger från 40 kg till under 50 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg 2 gånger dagligen (10 mg/kg/dygn).

Tabellerna nedan ger exempel på volymer av infusionsvätska, lösning per administrering beroende på den förskrivna dosen och kroppsvikten. Den exakta volymen infusionsvätska, lösning beräknas baserat på barnets exakta kroppsvikt.

Tabell 3: Monoterapidoser vid behandling av partiella anfall, tas två gånger dagligen för barn från 2 års ålder som väger från 10 kg till under 40 kg

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Förskriven dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Vikt	Administrerad volym					
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)

Tabell 4: Monoterapidoser vid behandling av partiella anfall, tas två gånger dagligen för barn och ungdomar som väger från 40 kg till under 50 kg⁽¹⁾

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5
Förskriven dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Vikt	Administrerad volym				
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⁾ För ungdomar som väger minst 50 kg gäller samma dosering som för vuxna.

Tilläggsbehandling (vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall från 4 års ålder eller vid behandling av partiella anfall från 2 års ålder)

Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn), vilket bör ökas till en initial terapeutisk dos om 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg/dygn) efter en vecka.

Beroende på svar och tolerabilitet kan underhållsdosen ökas med ytterligare 1 mg/kg två gånger dagligen (2 mg/kg/dygn) varje vecka. Dosen bör justeras gradvis tills man får ett optimalt svar. Lägsta effektiva dos ska användas. På grund av förhöjt clearance jämfört med vuxna rekommenderas hos barn som väger från 10 kg till under 20 kg en maximal dos på 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn). Hos barn som väger från 20 till under 30 kg rekommenderas en maximal dos på 5 mg/kg två gånger dagligen (10 mg/kg/dygn) och hos barn som väger från 30 till under 50 kg rekommenderas en maximal dos på 4 mg/kg två gånger dagligen (8 mg/kg/dygn), även om det i öppna studier (se avsnitt 4.8 och 5.2) har använts en dos på upp till 6 mg/kg två gånger dagligen (12 mg/kg/dygn) hos ett litet antal barn i denna senare grupp.

Tabellerna nedan ger exempel på volymer av infusionsvätska, lösning per administrering beroende på den föreskrivna dosen och kroppsvikten. Den exakta volymen infusionsvätska, lösning beräknas baserat på barnets exakta kroppsvikt.

Tabell 5: Tilläggsbehandlingsdoser som tas två gånger dagligen för barn från 2 års ålder som väger från 10 kg till under 20 kg

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Förskriven dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Vikt	Administrerad volym					
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)

Tabell 6: Tilläggsbehandlingsdoser som tas två gånger dagligen för barn och ungdomar som väger från 20 kg till under 30 kg

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 5
Förskriven dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)

					Maximal rekommenderad dos
Vikt	Administrerad dos				
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)

Tabell 7: Tilläggsbehandlingsdoser som tas två gånger dagligen för barn och ungdomar som väger från 30 kg till under 50 kg

Vecka	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4
Förskriven dos	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Startdos	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Maximal rekommenderad dos
Vikt	Administrerad volym			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

Initiering av lakosamidbehandling med en laddningsdos (initial monoterapi eller konvertering till monoterapi vid behandling av partiella anfall eller tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall eller tilläggsbehandling vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)

Hos ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna kan behandling med lakosamid även initieras med en enkel laddningsdos om 200 mg, följt ungefär 12 timmar senare av en underhållsdos om 100 mg 2 gånger per dag (200 mg/dygn). Efterföljande dosjusteringar bör ske i enlighet med individuellt svar och tolerabilitet enligt beskrivningen ovan. En laddningsdos kan ges till patienter i situationer där läkaren finner det motiverat att snabbt uppnå steady-statenivå av plasmakoncentrationen och terapeutisk effekt för lakosamid. Laddningsdosen bör administreras under medicinsk övervakning med beaktande av den ökade risken för allvarlig hjärtarytmi och biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8). Administrering av en laddningsdos har inte studerats vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.

Utsättning

Om lakosamid måste avbrytas, rekommenderas det att dosen minskas gradvis i veckovisa minskningar på 4 mg/kg/dag (för patienter med en kroppsvikt mindre än 50 kg) eller 200 mg/dag (för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer) för patienter som har uppnått en dos av lakosamid $\geq$ 6 mg/kg/dag respektive $\geq$ 300 mg/dag. En långsammare nedtrappning i veckovisa minskningar på 2 mg/kg/dag eller 100 mg/dag kan övervägas, om det är medicinskt nödvändigt.

Hos patienter som utvecklar allvarlig hjärtarytmi ska en bedömning av det kliniska nytta-/riskförhållandet utföras och vid behov ska lakosamid sättas ut.

Särskilda populationer

Äldre (över 65 år)

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter. Åldersrelaterad minskad njurclearance med en ökning i nivåer avseende arean under kurvan (AUC-nivåer) bör beaktas hos äldre patienter (se 'Nedsatt njurfunktion' nedan och avsnitt 5.2). Det finns begränsade kliniska data hos äldre patienter med epilepsi, särskilt vid behandling med doser över 400 mg/dygn (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos vuxna och pediatrika patienter med mildt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, $CL_{CR} > 30$ ml/min). Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt hos vuxna patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion, kan en laddningsdos om 200 mg övervägas, dock bör ytterligare dositering (> 200 mg dagligen) göras med försiktighet. Hos pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt hos vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, $CL_{CR} \leq 30$ ml/min) eller med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en maximal dos om 250 mg/dygn och dositering bör göras med försiktighet. Om en laddningsdos är indicerad, bör en initial dos om 100 mg följas av en dosregim på 50 mg 2 gånger dagligen under den första veckan. Hos pediatrika patienter som väger under 50 kg och har gravt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) och hos de med njursjukdom i slutstadiet rekommenderas en minskning på 25 % av den maximala dosen. För alla patienter som kräver dialys rekommenderas ett tillägg av upp till 50 % av den delade dagliga dosen direkt efter avslutad dialys. Behandling av patienter med njursjukdom i slutstadiet bör ske med försiktighet på grund av liten klinisk erfarenhet och ackumulering av en metabolit (utan känd farmakologisk aktivitet).

Nedsatt leverfunktion

En maximal dos om 300 mg/dygn rekommenderas för pediatrika patienter som väger minst 50 kg samt för vuxna patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dositering till dessa patienter bör ske med försiktighet med hänsyn tagen till samtidigt nedsatt njurfunktion. För ungdomar och vuxna som väger minst 50 kg kan en laddningsdos om 200 mg övervägas, dock bör ytterligare dositering (> 200 mg dagligen) göras med försiktighet. Hos pediatrika patienter som väger under 50 kg och har mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör man, baserat på data från vuxna, minska den maximala dosen med 25 %. Farmakokinetiken hos lakosamid har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Lakosamid ska endast ges till vuxna och pediatrika patienter med gravt nedsatt leverfunktion när den terapeutiska nyttan förväntas överväga eventuella risker. Dosen kan behöva justeras under noggrann övervakning av sjukdomsaktivitet och potentiella biverkningar hos patienten.

Pediatrik population

Användning av lakosamid rekommenderas inte för barn under 4 år vid behandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall samt för barn under 2 års ålder vid behandling av partiella anfall eftersom det endast finns begränsade data om effekt och säkerhet i dessa åldersgrupper.

Laddningsdos

Administrering av en laddningsdos har inte studerats hos barn. Användning av en laddningsdos rekommenderas inte för ungdomar och barn som väger under 50 kg.

Administreringssätt

Infusionsvätskan, lösningen ges under en period på 15–60 minuter två gånger om dagen. En infusionslängd på minst 30 minuter för administrering > 200 mg per infusion (dvs. > 400 mg/dag) föredras.

Lakosamid som infusionsvätska, lösning kan administreras intravenöst utan ytterligare utspädning eller spädas ut med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringerlaktatlösning för injektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känt AV-block II eller III.

4.4 Varningar och försiktighet

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för lakosamid. Patienter bör därför övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår (se avsnitt 4.8).

Hjärtrytm och konduktion

Dosrelaterad förlängning av PR-intervall har observerats med lakosamid i kliniska studier. Lakosamid ska användas med försiktighet till patienter med underliggande proarytmiska tillstånd, såsom patienter med kända konduktionsstörningar eller svår hjärtsjukdom (till exempel hjärtischemi/hjärtinfarkt, hjärtsvikt, strukturell hjärtsjukdom eller sjukdomar i hjärtats natriumkanaler) eller patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hjärtats konduktion, däribland antiarytmika och antiepileptika som blockerar natriumkanaler (se avsnitt 4.5) samt hos äldre patienter.

Hos dessa patienter bör EKG-undersökning övervägas innan dosen av lakosamid ökas till över 400 mg/dygn och efter att lakosamid titrerats till steady-statenivå.

I de placebokontrollerade kliniska studierna med lakosamid hos epilepsipatienter rapporterades inte förmaksflimmer eller -fladder, emellertid har båda tillstånden rapporterats i öppna epilepsistudier och efter godkännande för försäljning.

AV-block (däribland AV-block II eller högre) har rapporterats efter godkännande för försäljning. Hos patienter med proarytmiska tillstånd har ventrikulär takyarytmi rapporterats. I sällsynta fall har dessa händelser lett till asystoli, hjärtstillestånd och död hos patienter med underliggande proarytmiska tillstånd.

Patienter bör känna till symtomen på hjärtarytmi (t ex långsam, snabb eller oregelbunden puls, hjärklappning, andnöd, att känna sig yr, svimma). Patienter bör rådas att söka omedelbar medicinsk rådgivning om något av dessa symtom uppträder.

Yrsel

Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel, vilken kan öka förekomsten av olyckshändelser eller fall. Därför bör patienterna rådas till försiktighet tills de vet hur de reagerar på läkemedlet (se avsnitt 4.8).

Risk för uppkomst eller försämring av myoklona anfall

Uppkomst eller försämring av myoklona anfall har rapporterats hos både vuxna och pediatrika patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (PGTCS), särskilt under titreringsfasen.

Hos patienter med mer än en anfallstyp ska den observerade nyttan med kontroll av en anfallstyp vägas mot observerad försämring av en annan anfallstyp.

Risk för elektroklinisk försämring vid vissa specifika pediatrika epilepsisyndrom.

Säkerhet och effekt för pediatrika patienter med epilepsisyndrom, där fokala och generaliserade anfall kan samexistera, som behandlas med lakosamid har inte fastställts.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 59,8 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 3 % av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lakosamid bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med läkemedel som förknippas med PR-förlängning (däribland antiepileptika som blockerar natriumkanaler) och hos patienter som behandlas med antiarytmika. Subgruppsanalys i kliniska studier identifierade dock ingen ökning av magnituden av PR-förlängning hos patienter med samtidig administrering av karbamazepin eller lamotrigin.

In vitro-data

Data tyder allmänt på att lakosamid har en låg interaktionspotential. *In vitro*-studier indikerar att enzymen CYP1A2, CYP2B6 och CYP2C9 inte induceras och att CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och CYP2E1 inte hämmas av lakosamid vid plasmakoncentrationer som setts i kliniska studier. En *in vitro*-studie indikerade att lakosamid inte transporteras av P-glukoprotein i tarmarna. *In vitro*-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 är kapabla att katalysera bildningen av O-desmetylmetaboliten.

In vivo-data

Lakosamid varken inhiberar eller inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 i en kliniskt relevant utsträckning. Lakosamid påverkade inte AUC för midazolam (metaboliseras av CYP3A4, lakosamid gavs i dosen 200 mg två gånger per dag) men C_{max} för midazolam ökades något (30 %). Lakosamid påverkade inte farmakokinetiken för omeprazol (metaboliseras av CYP2C19 och CYP3A4, lakosamid gavs i dosen 300 mg två gånger per dag).

Omeprazol (40 mg en gång per dag) som inhiberar CYP2C19 gav ingen kliniskt signifikant ändring i exponeringen för lakosamid. Därför är det inte troligt att substanser, som inhiberar CYP2C19 måttligt, påverkar den systemiska exponeringen för lakosamid i en kliniskt relevant utsträckning.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med starka hämmare av CYP2C9 (t.ex. flukonazol) och CYP3A4 (t.ex. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) vilka kan medföra ökad systemisk exponering för lakosamid. Sådana interaktioner har inte fastställts *in vivo*, men är möjliga baserat på *in vitro*-data.

Starka enzyminducerare såsom rifampicin eller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan minska systemisk exponering av lakosamid i måttlig grad. Därför bör initiering eller utsättning av dessa enzyminducerare ske med försiktighet.

Antiepileptika

I interaktionsstudier påverkade lakosamid inte signifikant plasmakoncentrationen av karbamazepin och valproinsyra. Lakosamids plasmakoncentrationer påverkades inte av karbamazepin och valproinsyra. Populationsfarmakokinetiska analyser av olika åldersgrupper gav en uppskattning om att samtidig behandling med andra antiepileptika som är kända enzyminducerare (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital i varierande doser) minskade den totala systemiska exponeringen av lakosamid med 25 % hos vuxna och 17 % hos pediatrika patienter.

Orala antikonceptionsmedel

I en interaktionsstudie fanns ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och de orala antikonceptionsmedlen etinylestradiol och levonorgestrel. Progesteronkoncentrationer påverkades ej när läkemedlen gavs samtidigt.

Övrigt

Interaktionsstudier visade att lakosamid inte hade någon effekt på farmakokinetiken för digoxin. Det fanns ingen kliniskt relevant interaktion mellan lakosamid och metformin.

Samtidig administrering av warfarin och lakosamid leder inte till en kliniskt relevant förändring av farmakokinetiken eller farmakodynamiken hos warfarin.

Även om data beträffande interaktion mellan lakosamid och alkohol saknas så kan en farmakodynamisk effekt inte uteslutas.

Lakosamid har låg proteinbindning med mindre än 15 %. Därför är kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel genom konkurrens om proteinbindningsställen osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Läkaren ska diskutera familjeplanering och preventivmetoder med fertila kvinnor som använder lakosamid (se Graviditet).

Om en kvinna beslutar sig för att bli gravid ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas ånyo.

Graviditet

Risk förknippad med epilepsi och antiepileptiska läkemedel i allmänhet

För alla antiepileptika har det visats att förekomsten av missbildningar hos avkomman från behandlade kvinnor med epilepsi är två till tre gånger högre än de cirka 3 % som förekommer i den allmänna populationen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar noterats med polyterapi, men huruvida behandlingen och/eller sjukdomen är ansvariga har inte kunnat utvärderas.

Dessutom får inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas eftersom försämring av sjukdomen är skadlig för både moder och foster.

Risk förknippad med lakosamid

Det finns inga adekvata data från användning av lakosamid hos gravida kvinnor. Djurstudier visade inga teratogena effekter hos råttor eller kaniner, men embryotoxicitet observerades hos råttor och kaniner vid doser som var toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Lakosamid ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt (om fördelen för modern klart uppväger den potentiella risken för fostret). Om en kvinna beslutar sig för att bli gravid ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas ånyo.

Amning

Lakosamid utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Det rekommenderas att amning avbryts under behandling med lakosamid.

Fertilitet

Inga negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet eller reproduktion har observerats hos råttor vid doser som gav plasmakoncentrationer (AUC) upp till 2 gånger AUC hos människa vid den maximala rekommenderade dosen till människa (MRHD).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lakosamid har mild till måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandling med lakosamid har förknippats med yrsel och dimsyn.

Således ska patienterna rådas att inte köra eller använda potentiellt farliga maskiner tills de vet hur lakosamid påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Baserat på analys av poolade placebo-kontrollerade kliniska studier på 1 308 patienter med partiella anfall, rapporterade totalt 61,9 % av patienterna randomiserade till lakosamid som tilläggsbehandling och 35,2 % av patienterna randomiserade till placebo som tilläggsbehandling minst 1 biverkning. De vanligaste biverkningarna (≥ 10 %) med lakosamid var yrsel, huvudvärk, illamående och diplopi. De var vanligen milda till måttliga i intensitet. Vissa var dosrelaterade och kunde lindras genom dosminskning. Incidens och allvarlighetsgrad av biverkningar i centrala nervsystemet (CNS) och gastrointestinala biverkningar minskade vanligen med tiden.

I alla dessa kontrollerade studier var avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar 12,2 % för patienter som randomiserats till lakosamid och 1,6 % för patienter som randomiserats till placebo. Den vanligaste biverkningen som resulterade i avbrytande av behandlingen var yrsel.

Incidensen av CNS-biverkningar såsom yrsel kan vara högre efter en laddningsdos.

Baserat på analys av data från en klinisk ”non-inferiority” studie avseende monoterapi, som jämförde lakosamid med karbamazepin CR (controlled release), var de vanligaste rapporterade biverkningarna (≥ 10 %) för lakosamid huvudvärk och yrsel. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % för patienter som behandlats med lakosamid och 15,6 % för patienter som behandlats med karbamazepin CR.

Lakosamids säkerhetsprofil i en studie genomförd hos patienter 4 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (PGTCS) överensstämde med säkerhetsprofilen som rapporterats från de poolade placebokontrollerade kliniska studierna av partiella anfall. Ytterligare biverkningar som rapporterades hos patienter med PGTCS var myoklon epilepsi (2,5 % i lakosamidgruppen och 0 % i placebogruppen) och ataxi (3,3 % i lakosamidgruppen och 0 % i placebogruppen). De vanligaste rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av lakosamidbehandling var yrsel och suicidtankar. Frekvensen för utsättning på grund av biverkningar var 9,1 % i lakosamidgruppen och 4,1 % i placebogruppen.

Lista över biverkningar

Tabellen nedan visar frekvenserna av biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och efter godkännande för försäljning. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 8: Frekvenserna av biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och efter godkännande för försäljning

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Agranulocytos ⁽¹⁾
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedlet ⁽¹⁾	Läkemedels-utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ^(1,2)

Psykiska störningar		Depression Förvirringstillstånd Insomni ⁽¹⁾	Aggression Agitation ⁽¹⁾ Euforisk sinnesstämning ⁽¹⁾ Psykotiska störningar ⁽¹⁾ Självordsförsök ⁽¹⁾ Suicidtänkar Hallucination ⁽¹⁾	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	Myokloniska anfall ⁽³⁾ Ataxi Balansstörningar Minnesförsämring Kognitiva störningar Sömnhet Tremor Nystagmus Hypoestesi Dysartri Uppmärksamhetsstörning Parestesi	Synkope ⁽²⁾ Koordinationsstörningar Dyskinesi	Konvulsion
Ögon	Diplopi	Dimsyn		
Öron och balansorgan		Svindel Tinnitus		
Hjärtat			AV-block ^(1,2) Bradykardi ^(1,2) Förmaksflimmer ^(1,2) Förmaksfladder ^(1,2)	Ventrikulär takyarytmi ⁽¹⁾
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar Konstipation Flatulens Dyspepsi Muntorrhet Diarré		
Lever och gallvägar			Avvikelse i leverfunktionstest ⁽²⁾ Förhöjda leverenzymerna (>2 gånger det övre normalvärdet) ⁽¹⁾	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Utslag ⁽¹⁾	Angioödem ⁽¹⁾ Urtikaria ⁽¹⁾	Stevens-Johnsons syndrom ⁽¹⁾ Toxisk epidermal nekrolys ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Gånggrubbning Asteni Trötthet Irritabilitet Berusningskänsla Smärta eller obehag på injektionsstället ⁽⁴⁾	Erytem ⁽⁴⁾	

		Irritation ⁽⁴⁾		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fall Rivsår i huden Kontusion		

⁽¹⁾ Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning.

⁽²⁾ Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

⁽³⁾ Rapporterat i PGTCs-studier.

⁽⁴⁾ Lokala biverkningar förknippade med intravenös administrering.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Användning av lakosamid förknippas med dosrelaterad ökning av PR-intervallet. Biverkningar som förknippas med förlängning av PR-intervallet (t ex AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

I kliniska studier för tilläggsbehandling hos epilepsipatienter är incidensen av rapporterad AV-block I mindre vanlig; 0,7 %, 0 %, 0,5 % och 0 % för lakosamid 200 mg, 400 mg, 600 mg respektive placebo. AV-block II eller högre sågs inte i dessa studier. Emellertid har fall av AV-block II och III som förknippats med lakosamidbehandling rapporterats efter godkännande för försäljning. I den kliniska monoterapistudien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR var omfattningen av ökningen av PR-intervallet för lakosamid jämförbar med den för karbamazepin.

Incidensen för synkope som rapporterats i poolade kliniska studier med lakosamid som tilläggsbehandling var mindre vanlig och det var ingen skillnad mellan epilepsipatienter behandlade med lakosamid (0,1 %, n=944) och placebo (0,3 %, n=364). I den kliniska studien som jämförde lakosamid som monoterapi med karbamazepin CR rapporterades synkope hos 7 av 444 patienter (1,6 %) som behandlades med lakosamid och hos 1 av 442 patienter (0,2 %) som behandlades med karbamazepin CR.

Förmaksflimmer eller -fladder rapporterades inte i kliniska korttidsstudier, emellertid har båda tillstånden rapporterats i öppna epilepsistudier och efter godkännande för försäljning.

Laboratorieavvikelser

Avvikelse i leverfunktionstest har observerats i placebokontrollerade kliniska studier med lakosamid hos vuxna patienter med partiella anfall som tog 1–3 andra antiepileptika samtidigt. Stegring av alanintransaminas (ALAT till ≥ 3 gånger det övre normalvärdet inträffade hos 0,7 % (7/935) av de patienter som behandlades med lakosamid 10 mg/ml infusionsvätska, lösning och 0 % (0/356) av de patienter som fick placebo.

Överkänslighetsreaktioner i flera organ

Överkänslighetsreaktioner i flera organ (även känd som Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) har rapporterats hos patienter behandlade med vissa antiepileptika. Dessa reaktioner varierar i uttryck men innefattar normalt feber och utslag och kan involvera olika organsystem. Vid misstanke om överkänslighetsreaktioner i flera organ ska lakosamid sättas ut.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för lakosamid i placebokontrollerade kliniska studier (255 patienter från 1 månad till yngre än 4 års ålder och 343 patienter från 4 år till yngre än 17 års ålder) samt i öppna kliniska studier (847 patienter från 1 månad upp till och med 18 års ålder) av tilläggsbehandling hos pediatrika patienter med partiella anfall överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos vuxna. Eftersom det finns begränsade data tillgängliga avseende pediatrika patienter under 2 år, är lakosamid inte indicerat i denna åldersgrupp.

Ytterligare biverkningar som rapporterats i den pediatrika populationen inkluderar pyrexia, nasofaryngit, faryngit, minskad aptit, onormalt beteende och letargi. Somnolens rapporterades oftare hos den pediatrika populationen ($\geq 1/10$) jämfört med den vuxna populationen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Äldre

I monoterapi studien som jämförde lakosamid med karbamazepin CR tycks typen av biverkningar relaterade till lakosamid hos äldre patienter (≥ 65 år) vara jämförbar med vad som observerats hos patienter yngre än 65 år. En högre incidens (≥ 5 % skillnad) av fall, diarré och tremor har dock rapporterats hos äldre patienter jämfört med hos yngre vuxna patienter. Den vanligast förekommande hjärtrelaterade biverkningen som rapporterades hos äldre jämfört med den yngre vuxna populationen var AV-block I. För lakosamid rapporterades detta hos 4,8 % (3/62) av de äldre patienterna jämfört med 1,6 % (6/382) av unga vuxna patienter. Andelen patienter som avbröt behandlingen med lakosamid p.g.a. biverkningar var 21,0 % (13/62) av de äldre patienterna jämfört med 9,2 % (35/382) av unga vuxna patienter. Dessa skillnader mellan äldre och yngre vuxna patienter liknade dem som observerades i gruppen med aktiv komparator.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom observerade efter oavsiktliga eller avsiktliga överdoser av lakosamid är främst relaterade till centrala nervsystemet och magtarmkanalen.

- De biverkningar som patienter upplevde vid exponering för doser över 400 mg upp till 800 mg skiljde sig inte kliniskt från de biverkningar som patienter som fått rekommenderade doser av lakosamid upplevde.
- Biverkningar som har rapporterats efter intag av doser över 800 mg är yrsel, illamående, kräkningar, krampanfall (generaliserade tonisk-kloniska anfall, status epilepticus). Överledningsrubbningar i hjärtat, chock och koma har också observerats. Dödsfall har rapporterats hos patienter efter enskilda akuta överdoser om flera gram av lakosamid.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för lakosamid. Behandling av överdos med lakosamid bör omfatta allmän understödande behandling och kan innefatta hemodialys om nödvändigt (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX18

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen, lakosamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxipropionamid), är en funktionaliserad aminosyra.

Den exakta mekanismen genom vilken lakosamid utövar sin antiepileptiska effekt på människa återstår att fullständigt klarlägga. Elektrofysiologiska studier *in vitro* har visat att lakosamid selektivt ökar långsam inaktivering av spänningskänsliga natriumkanaler vilket resulterar i stabilisering av hyperexciterbara neuronala membran.

Farmakodynamisk effekt

Lakosamid skyddar mot partiella och primära generaliserande anfall i ett stort antal djurmodeller och försenar kindling-utveckling.

I prekliniska försök visade lakosamid i kombination med levetiracetam, karbamazepin, fenytoin, valproat, lamotrigin, topiramat eller gabapentin synergistiska eller additiva antikonvulsiva effekter.

Klinisk effekt och säkerhet (partiella anfall)

Vuxen population

Monoterapi

Effekt av lakosamid som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority” jämförelse med karbamazepin CR hos 886 patienter som var 16 år eller äldre med nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna skulle ha haft provocerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Patienterna randomiserades till karbamazepin CR eller lakosamid (tabletter) i ett 1:1-förhållande. Dosen baserades på dosrespons och varierade från 400 till 1 200 mg/dygn för karbamazepin CR och från 200 till 600 mg/dygn för lakosamid. Behandlingstiden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Andelen patienter med 6 månaders anfallsfrihet beräknades med hjälp av Kaplan-Meier överlevnadsanalys till 89,8 % för patienter behandlade med lakosamid och 91,1 % för patienter behandlade med karbamazepin CR. Den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var -1,3 % (95 % KI: -5,5, 2,8). Kaplan-Meier-uppskattningar för 12 månaders anfallsfrihet var 77,8 % för patienter behandlade med lakosamid och 82,7 % för patienter behandlade med karbamazepin CR.

Andelen äldre patienter 65 år och äldre (62 patienter med lakosamid, 57 patienter med karbamazepin CR) med 6 månaders anfallsfrihet var jämförbar mellan behandlingsgrupperna och även med vad som observerats i den totala populationen. Hos den äldre populationen var underhållsdosen av lakosamid 200 mg/dygn hos 55 patienter (88,7 %), 400 mg/dygn hos 6 patienter (9,7 %) och dosen ökades till över 400 mg/dygn hos 1 patient (1,6 %).

Konvertering till monoterapi

Effekten och säkerheten av lakosamid vid konvertering till monoterapi har utvärderats i en ahistoriskt kontrollerad randomiserad multicenter- och dubbelblindstudie. I denna studie ingick 425 patienter i åldern 16 till 70 år med okontrollerade partiella anfall. Patienterna behandlades med stabila doser av 1 eller 2 saluförda antiepileptika och randomiserades till att övergå till lakosamid som monoterapi (antingen 400 mg/dygn eller 300 mg/dygn i förhållande 3:1). Hos behandlade patienter som fullföljde titreringen och påbörjade utsättning av antiepileptika (284 respektive 99), bibehölls monoterapi hos 71,5 % respektive 70,7 % av patienterna i 57-105 dagar (median 71 dagar), under den planerade observationsperioden på 70 dagar.

Tilläggsbehandling

Effekten av lakosamid som tilläggsterapi i rekommenderade doser (200 mg/dygn, 400 mg/dygn) fastställdes i 3 randomiserade, placebokontrollerade kliniska multicenterstudier med en 12-veckors underhållsperiod. Lakosamid 600 mg/dygn visades också vara effektivt i kontrollerade studier som tilläggsbehandling, även om effekten liknade den för 400 mg/dygn och patienterna i mindre utsträckning tolererade denna dos på grund av biverkningar från centrala nervsystemet och magtarmkanalen. Därför rekommenderas inte 600 mg/dygn. Den maximala rekommenderade dosen är 400 mg/dygn. Dessa studier, som omfattade 1 308 patienter med i genomsnitt 23 års partiella anfall i anamnesen, var designade för att utvärdera effekten och säkerheten av lakosamid vid samtidig administrering med 1-3 antiepileptika hos patienter med okontrollerade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Totalt var andelen patienter med 50 % minskning i anfallsfrekvens 23 %, 34 % och 40 % för placebo, lakosamid 200 mg/dygn respektive 400 mg/dygn.

Farmakokinetiken och säkerheten av en enkel laddningsdos lakosamid intravenöst, fastställdes i en öppen multicenterstudie designad att utvärdera säkerheten och toleransen för snabb initiering av lakosamidbehandling med hjälp av en intravenös laddningsdos (inklusive 200 mg) följt av en tilläggsterapi med oral dosering 2 gånger dagligen (motsvarande den intravenösa dosen) hos vuxna försökspersoner i åldern 16 till 60 år med partiella anfall.

Pediatrisk population

Partiella anfall har samma patofysiologi och kliniska bild hos barn från 2 års ålder som hos vuxna. Effekten av lakosamid hos barn som är 2 år eller äldre har extrapolerats från data för ungdomar och vuxna med partiella anfall, där ett liknande svar förväntas, förutsatt att justeringarna av den pediatrika dosen har tillämpats (se avsnitt 4.2) och säkerhet har demonstrerats (se avsnitt 4.8).

Effekten som visades med hjälp av extrapoleringsprincipen som anges ovan bekräftades av en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad klinisk studie. Studien bestod av en 8 veckors baslinjeperiod följt av en 6 veckors titreringsperiod. Lämpliga patienter på en stabil dosregim av 1 till ≤ 3 antiepileptika som fortfarande upplevde minst två partiella anfall under de sista 4 veckorna före screening, och med en anfallsfri fas på högst 21 dagar i den 8 veckor långa perioden före övergång till baslinjeperioden, randomiserades till att få antingen placebo (n = 172) eller lakosamid (n = 171).

Doseringen initierades med en dos på 2 mg/kg/dygn hos patienter som vägde mindre än 50 kg eller 100 mg/dygn hos patienter som vägde 50 kg eller mer, uppdelat på två doser. Under titreringsperioden justerades lakosamiddoserna med en veckas mellanrum i steg om 1 eller 2 mg/kg/dygn hos patienter som vägde mindre än 50 kg eller 50 eller 100 mg/dygn hos patienter som vägde 50 kg eller för att uppnå måldosintervallet för underhållsperioden. Patienterna måste ha uppnått den minsta måldosen för sin kroppsviktskategori för de sista 3 dagarna av titreringsperioden för att kunna gå över till den 10 veckor långa underhållsperioden. Patienterna kvarstod på stabil lakosamiddos under underhållsperioden eller avbröt och gick över till den blindade nedtrappningsperioden.

Statistiskt signifikant ($p = 0,0003$) och kliniskt relevant minskning av frekvensen av partiella anfall per 28 dagar från baslinjen till underhållsperioden observerades mellan lakosamidgruppen och placebogruppen. Den procentuella minskningen i förhållande till placebo baserad på kovariansanalys var 31,72 % (95 % KI: 16,342; 44,277).

Totalt var andelen patienter med minst en 50-procentig minskning av frekvensen av partiella anfall per 28 dagar från baslinjen till underhållsperioden 52,9 % i lakosamidgruppen jämfört med 33,3 % i placebogruppen.

Livskvaliteten bedömd genom Paediatric Quality of Life Inventory visade att patienter i både lakosamid- och placebogruppen hade en liknande och stabil hälsorelaterad livskvalitet under hela behandlingsperioden.

Klinisk effekt och säkerhet (primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)

Effekten av lakosamid som tilläggsbehandling hos patienter 4 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som upplever primärt generaliserade tonisk-kliniska anfall (PGTCS) fastställdes i en 24 veckor lång, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper. Studien bestod av en 12 veckor lång historisk baslinjeperiod, en 4 veckor lång prospektiv baslinjeperiod och en 24 veckor lång behandlingsperiod (som inkluderade en titreringsperiod på 6 veckor och en underhållsperiod på 18 veckor). Lämpliga patienter på en stabil dos av 1 till 3 antiepileptiska läkemedel som upplevt minst 3 dokumenterade PGTCS under den 16 veckor långa kombinerade baslinjeperioden randomiserades till att få lakosamid eller placebo i förhållandet 1:1 (patienter i den fullständiga analysuppsättningen: lakosamid n = 118, placebo n = 121; av dessa behandlades 8 patienter i åldern ≥ 4 år till < 12 år och 16 patienter i åldern ≥ 12 år till < 18 år med lakosamid respektive 9 och 16 patienter med placebo).

Patienterna titrerades upp till underhållsperiodens måldos på 12 mg/kg/dygn för patienter som vägde mindre än 30 kg, 8 mg/kg/dygn för patienter som vägde från 30 till mindre än 50 kg eller 400 mg/dygn för patienter som vägde 50 kg eller mer.

Tabell 9: Effekten av lakosamid som tilläggsbehandling i en 24 veckor lång, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie med parallella grupper

Effektvariabel Parameter	Placebo N = 121	Lakosamid N = 118
Tid till andra PGTCs		
Median (dagar)	77,0	-
95 % KI	49,0, 128,0	-
Lakosamid – Placebo		
Risikkvot	0,540	
95 % KI	0,377, 0,774	
p-värde	< 0,001	
Anfallsfrihet		
Stratifierad Kaplan-Meiers skattning (%)	17,2	31,3
95 % KI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lakosamid – Placebo	14,1	
95 % KI	3,2, 25,1	
p-värde	0.011	

Obs! För lakosamidgruppen kunde mediantiden till andra PGTCs inte beräknas med Kaplan Meiers metod eftersom > 50 % av patienterna inte hade haft en andra PGTCs dag 166.

Fyndet i den pediatrika subgruppen överensstämde med resultaten för den totala populationen för de primära, sekundära och andra effektmåten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering nås C_{max} i slutet av infusionen. Plasmakoncentrationen ökar proportionellt med dosen efter oral (100–800 mg) och intravenös (50–300 mg) administrering.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 0,6 l/kg. Lakosamid är mindre än 15 % bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

95 % av dosen utsöndras i urin som lakosamid och metaboliter. Metaboliseringen av lakosamid har inte fullständigt karakteriserats.

De huvudsakliga substanserna som utsöndras i urin är oförändrad lakosamid (cirka 40 % av dosen) och dess O-desmetyl-metabolit mindre än 30 %.

En polfraktion som föreslogs vara serinderivat svarade för cirka 20 % i urin men detekterades endast i små mängder (0-2 %) i humanplasma hos några personer. Små mängder (0,5-2 %) av andra metaboliter sågs i urin.

In vitro-data visar att CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 är kapabla att katalysera bildningen av O-desmetyl-metaboliten men vilket isoenzym som bidrar mest har inte bekräftats *in vivo*. Inga kliniskt relevanta skillnader i lakosamidexponering har observerats vid jämförelse av dess farmakokinetik hos snabba metaboliserare (med funktionell CYP2C19) och långsamma metaboliserare (som saknar funktionell CYP2C19). Dessutom visade en interaktionsstudie med omeprazol (CYP2C19-hämmare) inga kliniskt relevanta förändringar av plasmakoncentration av lakosamid, vilket tyder på att betydelsen av denna väg är ringa.

Plasmakoncentrationen av O-desmetyl-lakosamid är cirka 15 % av lakosamidkoncentrationen i plasma. Denna huvudmetabolit har ingen känd farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Lakosamid elimineras främst från den systemiska cirkulationen via renal utsöndring och metabolisering. Efter oral och intravenös administrering av radioaktivt märkt lakosamid återfanns

cirka 95 % av den administrerade radioaktiviteten i urinen och mindre än 0,5 % i faeces. Halveringstiden för elimineringen av lakosamid är cirka 13 timmar. Farmakokinetiken är dosproportionell och konstant över tiden med en låg intra- och inter-subjekt-variabilitet. Efter dosering två gånger dagligen uppnås steady-state-plasmakoncentrationer efter en 3-dagarsperiod. Plasmakoncentrationen ökar med en ackumuleringsfaktor om ungefär 2.

En enkel laddningsdos om 200 mg ger ungefärliga steady-state-koncentrationer som är jämförbara med de för oral administrering av 100 mg två gånger dagligen.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

Kliniska studier visar att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på lakosamids plasmakoncentrationer.

Nedsatt njurfunktion

Lakosamids AUC ökade med cirka 30 % hos patienter med mildt och måttligt nedsatt njurfunktion och med cirka 60 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet som krävde dialys, jämfört med friska försökspersoner, medan C_{max} var oförändrat.

Lakosamid avlägsnas effektivt från plasma genom dialys. Efter en 4-timmars dialysbehandling minskades lakosamids AUC med cirka 50 %. Därför rekommenderas dos-supplement efter dialys (se avsnitt 4.2). Exponeringen för O-desmetyl-metaboliten var flerfaldigt högre hos patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. I frånvaro av hemodialys hos patienter med njursjukdom i slutstadiet, var nivåerna högre och ökade kontinuerligt under 24-timmars-provtagningen. Det är okänt om den ökade metabolitexponeringen vid njursjukdom i slutstadiet kan orsaka biverkningar men ingen farmakologisk aktivitet av metaboliten har identifierats.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) visade högre plasmakoncentrationer av lakosamid (cirka 50 % högre AUC_{norm}). Den högre exponeringen berodde delvis på en nedsatt njurfunktion hos de studerade personerna. Minskningen av icke-renal clearance hos patienterna i studien beräknades ge en AUC-ökning av lakosamid på 20 %. Farmakokinetiken för lakosamid har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre (över 65 år)

I en studie på äldre män och kvinnor som inkluderade 4 patienter > 75 år var AUC cirka 30 % respektive 50 % högre jämfört med unga män. Detta är delvis relaterat till lägre kroppsvikt. Skillnaden, normaliserad för kroppsvikt, är 26 % respektive 23 %. En ökad exponeringsvariabilitet observerades också. Renalt clearance av lakosamid var endast något minskat hos äldre i denna studie. En generell dosminskning anses inte nödvändig såvida det inte krävs på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Den pediatrika farmakokinetiska profilen för lakosamid fastställdes i en populationsfarmakokinetisk analys där en liten mängd data gällande plasmakoncentrationer hämtades från sex placebokontrollerade och randomiserade kliniska studier samt fem öppna studier med 1 655 vuxna och pediatrika patienter med epilepsi i åldrarna 1 månad till 17 år. Av dessa studier utfördes 3 på vuxna, 7 på pediatrika patienter och 1 på en blandad population. De administrerade doserna av lakosamid varierade från 2 till 17,8 mg/kg/dygn med ett intag två gånger dagligen och fick inte överskrida 600 mg/dygn.

Typisk plasmaclearance uppskattades vara 0,46 l/timme, 0,81 l/timme, 1,03 l/timme och 1,34 l/timme för pediatrika patienter som vägde 10 kg, 20 kg, 30 kg respektive 50 kg. Som jämförelse uppskattades plasmaclearance hos vuxna vara 1,74 l/timme (70 kg kroppsvikt).

En populationsfarmakokinetisk analys med begränsade farmakokinetiska prover från PGTCs-studien visade en likartad exponering hos patienter med PGTCs och hos patienter med partiella anfall.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier var plasmakoncentrationerna av lakosamid desamma eller endast marginellt högre än de som observerats hos patienter, vilket innebär låga eller inga marginaler till human exponering.

En säkerhetsfarmakologisk studie med intravenös administrering av lakosamid till sövda hundar visade övergående öknings i PR-intervall och QRS-komplex-duration samt blodtryckssänkning, sannolikt på grund av en hjärtdepressiv effekt. Dessa övergående förändringar började vid samma koncentrationsintervall som efter högsta rekommenderade kliniska dosering. Hos sövda hundar och Cynomolgus-apor sågs förlängsammad förmaks- och kammaröverledning, atrioventrikulärt block och atrioventrikulär dissociation vid intravenösa doser om 15-60 mg/kg.

I toxikologiska studier med upprepade dosering observerades lätta, reversibla leverförändringar hos råttor, med början vid omkring 3 gånger klinisk exponering. Dessa förändringar inkluderade ökad organvikt, hepatocyt-hypertrofi, ökning av leverenzymerna i serum och ökning av totalt kolesterol och triglycerider. Frånsett hepatocyt-hypertrofi sågs inga andra histopatologiska förändringar.

I reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier hos gnagare och kanin observerades inga teratogena effekter förutom en ökning av antalet dödfödda ungar och ungar som dog under förlossningen, samt något sänkt kullstorlek och kroppsvikt hos ungarna, vid maternella toxiska doser hos råttor motsvarande systemiska exponeringsnivåer liknande dem som förväntas vid klinisk exponering. Eftersom högre exponeringsnivåer inte kunde testas på djur på grund av maternell toxicitet, är data otillräckliga för att tillfylla karaktärisera embryofetotoxisk och teratogen potential av lakosamid.

Studier på råttor visar att lakosamid och/eller dess metaboliter lätt passerar placentabarriären.

De typer av toxicitet som drabbar juvenila råttor och hundar skiljer sig inte kvalitativt från de typer som observeras hos vuxna djur. Hos juvenila råttor observerades minskad kroppsvikt vid systemiska exponeringsnivåer som var jämförbara med den förväntade kliniska exponeringen. Hos juvenila hundar började övergående och dosrelaterade kliniska CNS-symtom observeras vid systemiska exponeringsnivåer som låg under den förväntade kliniska exponeringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

vatten för injektionsvätskor
natriumklorid
saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid temperaturer upp till 25 °C och vid 2–8 °C för produkt som blandats med spädningsvätskor nämnda i avsnitt 6.6 och som förvarats i påsar av polyvinylklorid (PVC).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara

längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsförhållanden efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med bromobutylgummipropp med orange snäpplock i aluminium.

Förpackningar med 1x20 ml, 5 x 20 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkt med partiklar eller missfärgning ska inte användas.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och oanvänd lösning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning har visats vara fysikaliskt kompatibel och kemiskt stabil i minst 24 timmar vid blandning med följande spädningsvätskor samt förvaring i PVC-påsar vid temperaturer upp till 25 °C.

Spädningsvätskor:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning

Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning

Ringerlaktatlösning för injektion

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infusionsvätska, lösning
lakosamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg lakosamid.
1 injektionsflaska à 20 ml innehåller 200 mg lakosamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumklorid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 injektionsflaskor x 20 ml infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska x 20 ml infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsförhållanden krävs.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**Injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infusionsvätska, lösning
lakosamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 10 mg lakosamid.
1 injektionsflaska à 20 ml innehåller 200 mg lakosamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumklorid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
20 ml = 200 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsförhållanden krävs.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml infusionsvätska, lösning lakosamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lacosamide Adroiq är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lacosamide Adroiq
3. Hur du tar Lacosamide Adroiq
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lacosamide Adroiq ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lacosamide Adroiq är och vad det används för

Vad Lacosamide Adroiq är

Lacosamide Adroiq innehåller lakosamid. Detta ämne tillhör en grupp läkemedel som kallas ”antiepileptika”. Dessa läkemedel används för att behandla epilepsi.

- Du har fått detta läkemedel för att du ska få färre anfall (kramper).

Vad Lacosamide Adroiq används för

- Lacosamide Adroiq används enligt följande:
 - Som enda behandling och tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder för att behandla en särskild form av epilepsi som kännetecknas av förekomsten av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. I denna form av epilepsi påverkar anfallen till att börja med endast den ena hjärnhalvan. Därefter kan de dock spridas till större områden i båda hjärnhalvorna.
 - Tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi hos vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder för att behandla primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetlöshet) hos patienter med idiopatisk generaliserad epilepsi (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

2. Vad du behöver veta innan du tar Lacosamide Adroiq

Ta inte Lacosamide Adroiq:

- Om du är allergisk mot lakosamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker på om du är allergisk ska du diskutera med din läkare.
- Om du har en särskild typ av hjärtrytmsproblem som heter AV-block av andra eller tredje graden (II eller III).

Ta inte Lacosamide Adroiq om något av det ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Lacosamide Adroiq om något av följande stämmer in på dig:

- Du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t. ex lakosamid, har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar, kontakta omedelbart läkare.

- Du har hjärtproblem som påverkar dina hjärtslag och du ofta har väldigt långsamma, snabba eller oregelbundna hjärtslag (såsom AV-block, förmaksflimmer och förmaksfladder).
- Du har svår hjärtsjukdom som hjärtsvikt eller har haft en hjärtinfarkt.
- Du ofta är yr eller ramlar. Lacosamide Adroiq kan göra dig yr – detta kan öka risken för olyckshändelse eller fall. Detta innebär att du bör vara försiktig tills du är van vid de effekter som läkemedlet kan ha.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lacosamide Adroiq.

Om du tar Lacosamide Adroiq ska du tala med läkare om du upplever en ny form av epileptiskt anfall eller försämring av de anfall som du redan har.

Om du tar Lacosamide Adroiq och upplever symptom på onormal puls (såsom långsam, snabb eller oregelbunden puls, hjärklappningar, andnöd, känner dig yr, svimmar) ska du söka medicinsk rådgivning omedelbart (se avsnitt 4).

Barn

Lacosamide Adroiq rekommenderas inte för barn under 2 års ålder med epilepsi som kännetecknas av förekomsten av partiella anfall och det rekommenderas inte heller för barn under 4 år med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Detta beror på att vi ännu inte vet om det har någon effekt eller om det är säkert för barn i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Lacosamide Adroiq

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att tala med läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel som påverkar ditt hjärta. Detta beror på att Lacosamide Adroiq även kan påverka ditt hjärta:

- läkemedel för hjärtproblem
- läkemedel som kan öka "PR-intervallet" vid en undersökning av hjärtat (EKG, elektrokardiogram) såsom läkemedel mot epilepsi eller smärtstillande läkemedel som t ex karbamazepin, lamotrigin eller pregabalin
- läkemedel för att behandla vissa typer av oregelbunden hjärtrytm eller hjärtsvikt.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lacosamide Adroiq.

Tala även med läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan öka eller minska Lacosamide Adroiqs effekt på din kropp:

- läkemedel mot svampinfektioner, till exempel flukonazol, itraconazol eller ketokonazol
- läkemedel mot HIV, till exempel ritonavir
- läkemedel mot bakterieinfektioner, till exempel klaritromycin eller rifampicin
- ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro och som kallas för Johannesört.

Om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lacosamide Adroiq.

Lacosamide Adroiq med alkohol

Som en försiktighetsåtgärd, ta inte Lacosamide Adroiq tillsammans med alkohol.

Graviditet och amning

Kvinnor som kan bli gravida ska diskutera lämpliga preventivmedel med sin läkare.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Det rekommenderas inte att ta Lacosamide Adroiq om du är gravid eftersom effekterna av Lacosamide Adroiq på graviditet och foster är okända.

Det rekommenderas inte att du ammar ditt barn medan du tar Lacosamide Adroiq eftersom Lacosamide Adroiq passerar över i bröstmjölk.
Rådfråga omedelbart läkare om du blir gravid eller planerar att bli gravid. Läkaren hjälper dig att bestämma om du ska ta Lacosamide Adroiq eller inte.

Avbryt inte behandlingen utan att först tala med din läkare, eftersom detta kan göra att du får fler anfall (kramper). En försämring av sjukdomen kan även vara skadlig för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner förrän du vet hur läkemedlet påverkar dig. Orsaken till detta är att Lacosamide Adroiq kan orsaka yrsel eller dimsyn.

Lacosamide Adroiq innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 59,8 mg natrium (huvudkomponenten i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 3 % av det rekommenderade dagliga intaget av natrium för vuxna.

3. Hur du tar Lacosamide Adroiq

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur du tar Lacosamide Adroiq

- Lacosamide Adroiq kan börja tas
 - genom att det ges som en intravenös infusion (kallas ibland i.v. infusion) då en läkare eller sjuksköterska ger dig läkemedlet via en ven. Det ges under 15 till 60 minuter.
- Din läkare kommer att bestämma hur många dagar du kommer att få infusioner. Det finns erfarenhet av att ge lakosamid som infusioner två gånger dagligen i upp till 5 dagar. För en långvarigare behandling finns lakosamid som tabletter och sirap.

När du byter från att få infusioner till att ta tabletter via munnen (eller tvärtom) kommer du sammanlagt att få samma mängd varje dag och du tar läkemedlet lika ofta som tidigare.

- Ta lakosamid 2 gånger varje dag (med cirka 12 timmars mellanrum).
- Försök ta det vid ungefär samma tid varje dag.

Hur mycket du ska ta

Nedan listas de doser av Lacosamide Adroiq som normalt rekommenderas för olika åldersgrupper och kroppsvikter. Din läkare kan förskriva en annan dos om du har problem med njurarna eller levern.

Ungdomar och barn som väger minst 50 kg samt vuxna

När du tar Lacosamide Adroiq som enda behandling

- Vanlig startdos av Lacosamide Adroiq är 50 mg två gånger per dag.
- Behandlingen med Lacosamide Adroiq kan också inledas med en dos på 100 mg Lacosamide Adroiq två gånger per dag. Läkaren kan öka din dos, som tas två gånger dagligen, med 50 mg varje vecka. Detta pågår tills du uppnår en underhållsdos mellan 100 mg och 300 mg två gånger per dag.

När du tar Lacosamide Adroiq tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi

- Vanlig startdos av Lacosamide Adroiq är 50 mg två gånger per dag.
- Läkaren kan öka din dos, som tas två gånger dagligen, med 50 mg varje vecka. Detta pågår tills du uppnår en så kallad underhållsdos mellan 100 mg och 200 mg två gånger per dag.
- Om du väger minst 50 kg kan din läkare besluta att starta behandlingen med Lacosamide Adroiq med en enkel "laddningsdos" på 200 mg. Du påbörjar sedan din fortlöpande underhållsdosering 12 timmar senare.

Barn och ungdomar som väger under 50 kg

- *Vid behandling av partiella anfall:* Observera att Lacosamide Adroiq inte rekommenderas för barn under 2 år.
- *Vid behandling av primära generaliserade tonisk-kloniska anfall:* Observera att Lacosamide Adroiq inte rekommenderas för barn under 4 år.

När du tar Lacosamide Adroiq som enda behandling

- Din läkare kommer att bestämma dosen av Lacosamide Adroiq baserat på din kroppsvikt.
- Den vanliga startdosen är 1 mg (0,1 ml) för varje kilogram (kg) kroppsvikt, två gånger per dag.
- Din läkare kan sedan öka dosen, som tas två gånger dagligen, med 1 mg (0,1 ml) för varje kg kroppsvikt, varje vecka. Detta pågår tills du når en underhållsdos.
- Doseringstabeller inklusive maximal rekommenderad dos följer nedan. Detta anges endast som information. Din läkare kommer att beräkna rätt dos för dig:

Tas två gånger dagligen för barn från 2 års ålder som väger från 10 kg till under 40 kg

Vikt	Vecka 1 Startdos: 0,1 ml/kg	Vecka 2 0,2 ml/kg	Vecka 3 0,3 ml/kg	Vecka 4 0,4 ml/kg	Vecka 5 0,5 ml/kg	Vecka 6 Maximal rekommenderad dos 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

Tas två gånger dagligen för barn och ungdomar som väger från 40 kg till under 50 kg

Vikt	Vecka 1 Startdos: 0,1 ml/kg	Vecka 2 0,2 ml/kg	Vecka 3 0,3 ml/kg	Vecka 4 0,4 ml/kg	Vecka 5 Maximal rekommenderad dos: 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

När du tar Lacosamide Adroiq tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi

- Din läkare kommer att bestämma dosen av Lacosamide Adroiq baserat på din kroppsvikt.
- För barn och ungdomar som väger från 10 kg till under 50 kg är den vanliga startdosen 1 mg (0,1 ml) för varje kilogram (kg) kroppsvikt, två gånger per dag.
- Din läkare kan sedan öka dosen, som tas två gånger dagligen, med 1 mg (0,1 ml) för varje kg kroppsvikt varje vecka. Detta pågår tills du når en underhållsdos.
- Doseringstabeller inklusive maximal rekommenderad dos följer nedan. Detta anges endast som information. Din läkare kommer att beräkna rätt dos för dig:

Tas två gånger dagligen för barn från 2 års ålder som väger från 10 kg till under 20 kg

Vikt	Vecka 1 Startdos: 0,1 ml/kg	Vecka 2 0,2 ml/kg	Vecka 3 0,3 ml/kg	Vecka 4 0,4 ml/kg	Vecka 5 0,5 ml/kg	Vecka 6 Maximal rekommenderad dos: 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

Tas två gånger dagligen för barn och ungdomar som väger från 20 kg till under 30 kg

Vikt	Vecka 1 Startdos: 0,1 ml/kg	Vecka 2 0,2 ml/kg	Vecka 3 0,3 ml/kg	Vecka 4 0,4 ml/kg	Vecka 5 Maximal rekommenderad dos: 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

Tas två gånger dagligen för barn och ungdomar som väger från 30 kg till under 50 kg

Vikt	Vecka 1 Startdos: 0,1 ml/kg	Vecka 2 0,2 ml/kg	Vecka 3 0,3 ml/kg	Vecka 4 Maximal rekommenderad dos: 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

Om du slutar att ta Lacosamide Adroiq

Om läkaren beslutar att avsluta din behandling med Lacosamide Adroiq kommer denne att minska dosen stegvis. Detta görs för att förhindra att din epilepsi kommer tillbaka eller blir värre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar i centrala nervsystemet, såsom yrsel, kan öka efter en enkel "laddningsdos".

Tala med läkare eller apotekspersonal om du upplever något av följande:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Huvudvärk
- Yrsel eller illamående
- Dubbelseende (diplopi)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Snabba sammandragningar i en muskel eller muskelgrupp (myoklona anfall)
- Svårigheter att koordinera dina rörelser eller gå

- Balanssvårigheter, skakningar (tremor), stickningar (parestesi) eller muskelspasmer, lätt för att ramla och få blåmärken
- Minnessvårigheter, svårighet att tänka eller hitta ord, förvirring
- Snabba och okontrollerade ögonrörelser (nystagmus), dimsyn
- En känsla av yrsel (svindel), berusningskänsla
- Kräkningar, muntorrhet, förstoppning, matsmältningsbesvär, överdriven gasbildning i magen eller tarmarna, diarré
- Minskad känsel eller känslighet, svårighet att artikulera ord, uppmärksamhetsstörning
- Ljud i öronen såsom sus, ringningar eller visslingar
- Irritabilitet, svårt att sova, depression
- Sömnighet, trötthet eller svaghet (asteni)
- Klåda, hudutslag

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Långsam hjärtrytm, hjärtklappningar, oregelbunden puls eller andra förändringar i ditt hjärtas elektriska aktivitet (störningar i hjärtats retledningssystem)
- Överdriven känsla av välbefinnande, att se och/eller höra saker som inte är verkliga
- Allergisk reaktion mot läkemedlet, nässelutslag
- Blodprover som visar avvikelser i leverfunktion, leverskada
- Tankar på att skada dig själv eller begå självmord: tala omedelbart med din läkare
- Ilska eller upprördhet
- Onormalt tänkande eller förlorad kontakt med verkligheten
- Allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansikte, hals, händer, fötter, vristar eller nedre delen av benen
- Svimning
- Onormala, ofrivilliga rörelser (dyskinesi)

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- Onormalt snabb puls (ventrikulär takyarytmi)
- Halsont, hög feber och fler infektioner än normalt. Blodtester kan visa en svår minskning av en viss typ av vita blodkroppar (agranulocytos)
- En allvarlig hudreaktion vilken kan innefatta hög feber och andra influensaliknande symtom, utslag i ansiktet, utbrett hudutslag, svullna körtlar (förstorade lymfkörtlar). Blodtester kan visa ökade nivåer av leverenzymerna och en typ av vita blodkroppar (eosinofiler)
- Utbrett hudutslag med blåsor och hudavlossning, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganet (Stevens-Johnsons syndrom) och en svårare form som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (toxisk epidermal nekrolys)
- Kramper

Ytterligare biverkningar vid intravenös infusion

Det kan förekomma lokala biverkningar.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Smärta, obehag eller irritation vid injektionsstället

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Rodnad vid injektionsstället

Ytterligare biverkningar hos barn

De ytterligare biverkningarna som observerades hos barn var feber (pyrexia), rinnande näsa (nasofaryngit), halsont (faryngit), minskad aptit, förändrat beteende, onormalt beteende och brist på energi (letargi). Känsla av sömnighet (somnolens) är en mycket vanlig biverkning och kan drabba fler än 1 av 10 barn.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lacosamide Adroiq ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Varje injektionsflaska med Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning får endast användas en gång (engångsbruk). Oanvänd lösning ska kasseras.

Endast klar lösning fri från partiklar och utan missfärgning ska användas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lakosamid.
1 ml infusionsvätska, lösning av Lacosamide Adroiq innehåller 10 mg lakosamid.
1 injektionsflaska innehåller 20 ml Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning motsvarande 200 mg lakosamid.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.
- Se avsnitt 2 Detta läkemedel innehåller 59,8 mg natrium (huvudkomponenten i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning är en klar, färglös lösning.
Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning finns i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor.
Varje injektionsflaska innehåller 20 ml.
Det är inte säkert att alla förpackningsstorlekar kommer att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ungern

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Zentiva France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Extrovis EU Kft.

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +41 41 740 1120
pv@extrovis.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Varje injektionsflaska med Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning får endast användas en gång (engångsbruk). Oanvänd lösning ska kasseras (se avsnitt 3).

Lacosamide Adroiq infusionsvätska, lösning, kan administreras utan ytterligare spädning eller spädas med följande lösningar: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %) eller Ringerlaktatlösning.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara

längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid temperaturer upp till 25 °C och vid 2–8°C för produkt som blandats med dessa spädningsvätskor och som förvarats i PVC-påsar.