FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lacosamid Vivanta 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Lacosamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 0,175 mg Phospholipide aus Sojabohnen (E322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blassrosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit der Prägung „11“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lacosamid ist indiziert zur Monotherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Arzt sollte die nach Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen.
Die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.
Lacosamid muss zweimal täglich mit einem Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. Wird eine Dosis vergessen, sollte der Patient angewiesen werden, die ausgelassene Dosis sofort nachzuholen und die folgende Dosis Lacosamid zum üblichen, planmäßigen Zeitpunkt einzunehmen. Wird die versäumte Einnahme erst weniger als 6 Stunden vor der nächsten Dosis bemerkt, sollte der Patient bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt warten und dann seine übliche Dosis Lacosamid einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Jugendliche und Kinder ab einem Körpergewicht von 50 kg sowie Erwachsene

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

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

Anfangsdosis	Titration (schrittweise)	Maximal empfohlene Dosis
Monotherapie und Zusatztherapie: 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag)	1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) in wöchentlichen Abständen	**Monotherapie:** – bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 10 kg bis < 40 kg – bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 40 kg bis < 50 kg
		Zusatztherapie: – bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 10 kg bis < 20 kg – bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 20 kg bis < 30 kg – bis zu 4 mg/kg zweimal täglich (8 mg/kg/Tag) bei Patienten ≥ 30 kg bis < 50 kg
* Bei Kindern, die weniger als 50 kg wiegen, sollte die Behandlung vorzugsweise mit Lacosamid 10 mg/ml begonnen werden		

Jugendliche und Kinder ab 50 kg sowie Erwachsene

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

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

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

Zusatztherapie (für die Behandlung fokaler Anfälle oder für die Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle)
Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 50 mg zweimal täglich (100 mg/Tag) empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) erhöht werden sollte.

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

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

Die Dosis wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht festgelegt. Es empfiehlt sich daher, die Behandlung mit dem Sirup zu beginnen und dann auf die Tabletten umzustellen, wenn gewünscht. Bei Verordnung des Sirups soll die Dosis als Volumen (ml) und nicht als Gewicht (mg) angegeben werden.

Monotherapie (für die Behandlung fokaler Anfälle)
Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 2 mg/kg zweimal täglich (4 mg/kg/Tag) erhöht werden sollte. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich um 1 mg/kg zweimal täglich (2 mg/kg/Tag) erhöht werden. Die Dosis soll schrittweise gesteigert werden, bis die optimale Wirkung erzielt ist. Es soll die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 10 kg bis unter 40 kg wird eine Maximaldosis von bis zu 6 mg/kg zweimal täglich (12 mg/kg/Tag) empfohlen. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg bis unter 50 kg wird eine Maximaldosis von bis zu 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg/Tag) empfohlen.

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

Behandlungsbeginn mit Lacosamid mittels Aufsättigungsdosis (anfängliche Monotherapie oder Umstellung auf Monotherapie für die Behandlung fokaler Anfälle oder Zusatztherapie für die Behandlung fokaler Anfälle oder Zusatztherapie für die Behandlung primär generalisierter tonischklonischer Anfälle)
Bei Jugendlichen und Kindern ab einem Körpergewicht von 50 kg sowie Erwachsenen kann die Behandlung mit Lacosamid kann auch mit einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 200 mg begonnen und ungefähr 12 Stunden später mit 100 mg zweimal täglich (200 mg/Tag) als Erhaltungsdosis fortgeführt werden.

Anschließende Dosisanpassungen sollten je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit wie oben beschrieben vorgenommen werden. Mit einer Aufsättigungsdosis kann bei Patienten dann begonnen werden, wenn der Arzt feststellt, dass eine schnelle Erlangung der Steady-State-

Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung von Lacosamid notwendig ist. Eine Aufsättigungsdosis soll unter medizinischer Überwachung und Berücksichtigung der möglicherweise erhöhten Inzidenz von schweren Herzrhythmusstörungen und zentral-nervösen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) verabreicht werden. Die Verabreichung einer Aufsättigungsdosis wurde nicht bei akuten Zuständen wie z.B. Status epilepticus untersucht.

Beendigung der Behandlung
Falls Lacosamid abgesetzt werden muss, wird empfohlen, die Dosis ausschleichend in wöchentlichen Schritten von 4 mg/kg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg) bzw. 200 mg/Tag (bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg) für Patienten zu reduzieren, die eine Lacosamid-Dosis ≥ 6 mg/kg/Tag bzw. ≥ 300 mg/Tag erreicht haben. Ein langsameres Ausschleichen in wöchentlichen Schritten von 2 mg/kg/Tag oder 100 mg/Tag kann in Betracht gezogen werden, wenn dies medizinisch notwendig ist.
Bei Patienten, die eine schwere Herzrhythmusstörung entwickeln, sollte eine klinische Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt und Lacosamid bei Bedarf abgesetzt werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisreduktion erforderlich. Eine altersbedingte Verminderung der renalen Clearance verbunden mit einer Zunahme der AUC-Werte ist bei älteren Patienten zu bedenken (siehe folgenden Absatz „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 5.2). Die klinischen Daten zu Epilepsie bei älteren Patienten, die insbesondere mit einer Dosis von mehr als 400 mg/Tag behandelt werden, sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

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

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

möglicherweise, unter sorgfältiger Beobachtung der Krankheitsaktivität und der möglichen Nebenwirkungen, angepasst werden.

Kinder und Jugendliche
Lacosamid wird nicht empfohlen für Kinder unter 4 Jahren zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und für Kinder unter 2 Jahren zur Behandlung fokaler Anfälle, weil nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in diesen Altersgruppen verfügbar sind. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde Lacosamid bei Neugeborenen im Alter von 0 bis 28 Tagen mit wiederholten elektroenzephalographisch nachgewiesenen Neugeborenenanfällen untersucht. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl ließen die Studienergebnisse jedoch nicht den Schluss zu, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

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

Art der Anwendung
Lacosamid-Filmtabletten sind zum Einnehmen. Lacosamid kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Herzrhythmus und Erregungsleitung
In klinischen Studien wurde unter Lacosamid eine dosisabhängige Verlängerung des PR-Intervalls beobachtet. Lacosamid darf daher nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit zugrunde liegenden Erkrankungen angewendet werden, die Herzrhythmusstörungen auslösen können, wie bekannte Störungen der Erregungsleitung oder eine schwere Herzerkrankung (z.B. Myokardischämie/Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, strukturelle Herzerkrankung oder kardiale Natriumkanalopathien). Dies gilt auch für Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die kardiale Erregungsleitung beeinflussen, wie Antiarrhythmika und Antiepileptika zur Natriumkanalblockade (siehe Abschnitt 4.5), sowie für ältere Patienten.
Bei diesen Patienten sollte die Durchführung eines EKGs erwogen werden, bevor die Lacosamid-Dosis über 400 mg/Tag gesteigert wird und nachdem die Steady-State-Titration von Lacosamid abgeschlossen wurde.

Über Vorhofflimmern oder -flattern wurde nicht in placebokontrollierten klinischen

Lacosamidstudien bei Epilepsiepatienten berichtet, allerdings wurde darüber in nicht verblindeten Epilepsiestudien und seit Markteinführung berichtet.

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

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

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

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

Mögliche elektroklinische Verschlechterung bestimmter pädiatrischer Epilepsiesyndrome
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lacosamid bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsiesyndromen, bei denen fokale und generalisierte Anfälle auftreten können, wurde nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

täglich).

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

Bei gleichzeitiger Therapie mit starken Inhibitoren der Enzyme CYP2C9 (z.B. Fluconazol) und CYP3A4 (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) ist Vorsicht geboten, da diese zu einer erhöhten systemischen Lacosamid-Exposition führen können. Derartige Wechselwirkungen wurden *in vivo* bisher nicht festgestellt, sind aber aufgrund der *In-vitro*-Daten möglich.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Ärzte sollen mit Frauen im gebärfähigen Alter, die Lacosamid einnehmen, über deren Familienplanung und Verhütungsmethoden sprechen (siehe Schwangerschaft). Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger zu werden, muss die Anwendung von Lacosamid erneut sorgfältig abgewogen werden.

Schwangerschaft
Risiken im Zusammenhang mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln im Allgemeinen

Für alle Antiepileptika wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal größer ist als der Prozentsatz in der Allgemeinbevölkerung, der bei ca. 3 % liegt. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Missbildungen nach Polytherapie festgestellt; in welchem Maße jedoch Therapie und/oder Krankheit hierfür verantwortlich sind, wurde nicht geklärt.
Zudem sollte eine wirksame antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden, da sich eine Verschlimmerung der Krankheit sowohl für die Mutter als auch den Fötus nachteilig auswirken kann.

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

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

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

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

Lacosamid hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Behandlung mit Lacosamid kam es zu Schwindelgefühl und verschwommenem Sehen.
Deshalb sollten Patienten angewiesen werden, auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und die Arbeit mit potenziell gefährlichen Maschinen zu verzichten, bis sie mit den Auswirkungen von Lacosamid bezüglich der Fähigkeit solche Aufgaben zu verrichten, vertraut sind.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

nach einer Aufsättigungsdosis erhöht sein.

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

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

Übersicht zu Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Agranulozytose[1]
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüber-empfindlichkeit[1]	Arzneimittelexan-them mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-syndrom) [1,2]
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Verwirrtheits-zustand Schlaflosigkeit[1]	Aggression Agitation [1] Euphorische Stimmung[1] Psychotische Erkrankungen[1] Suizidales Verhalten[1] Suizidale Gedanken Halluzination [1]	

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Myoklonische Anfälle[3] Ataxie Gleichgewichts-störungen Gedächtnis-störungen Kognitive Störungen Somnolenz Tremor Nystagmus Hypästhesie Dysarthrie Aufmerksamkeits-störungen Parästhesie	Synkope [2] Koordinations-störungen Dyskinesie	Konvulsion
Augenerkrankungen	Diplopie	Verschwomme-nes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo Tinnitus		
Herzerkrankungen			Atrioventrikulärer block [1,2] Bradykardie [1,2] Vorhofflimmern[1,2] Vorhofflattern [1,2]	Ventrikuläre Tachyarrhythmie [1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Obstipation Flatulenz Dyspepsie Mundtrockenheit Diarrhö		
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnormer Leberfunktionstest [2] Erhöhte Leberenzymwerte (> 2x ULN) [1]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Rash [1]	Angioödem [1] Urtikaria [1]	Stevens-Johnson syndrom [1] Toxische epidermale nekrolyse [1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gehstörung Asthenie Müdigkeit Reizbarkeit Gefühl der Betrunkenheit		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze Hautwunden Kontusion		

(1) Nebenwirkungen, die seit Markteinführung berichtet wurden.

(2) Siehe Beschreibung einzelner Nebenwirkungen.

(3) In PGTKA-Studien berichtet.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

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

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

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

Über Vorhofflimmern oder –flattern wurde nicht in kurzzeitigen, klinischen Studien berichtet. Allerdings wurde darüber in nicht verblindeten Epilepsiestudien und seit Markteinführung berichtet.

Laborauffälligkeiten

Abnorme Leberfunktionstests wurden in placebokontrollierten klinischen Studien mit Lacosamid bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen, die 1 bis 3 Begleit-Antiepileptika einnahmen, beobachtet. Erhöhungen des ALT-Wertes auf bis zum ≥ 3-fachen des oberen Normalwertes (ULN) traten bei 0,7 % (7/935) der Patienten unter Lacosamid und bei 0 % (0/356) der Patienten unter Placebo auf.

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil in placebokontrollierten (255 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren und 343 Patienten ab 4 Jahren bis unter 17 Jahren) und offenen klinischen Studien (847

Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren) mit Kindern und Jugendlichen mit fokalen Anfällen, die Lacosamid als Zusatztherapie erhielten, entsprach dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Da für Kinder unter 2 Jahren nur begrenzte Daten zur Verfügung stehen, ist Lacosamid in dieser Altersgruppe nicht indiziert. Die zusätzlichen beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren Fieber, Nasopharyngitis, Pharyngitis, verringerter Appetit, Verhaltensauffälligkeiten und Lethargie. Somnolenz wurde bei Kindern und Jugendlichen häufiger gemeldet (≥ 1/10) als bei Erwachsenen (≥ 1/100 bis < 1/10).

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

Lacosamid Vivanta enthält Phospholipide aus Sojabohnen (E322).
Phospholipide aus Sojabohnen (E322) können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Der Wirkstoff Lacosamid (R-2-Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamid) ist eine funktionalisierte Aminosäure. Der genaue Wirkmechanismus, über den Lacosamid seine antiepileptische Wirkung beim Menschen ausübt, muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*-Studien zur Elektrophysiologie haben gezeigt, dass Lacosamid selektiv die langsame Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle verstärkt und dadurch zur Stabilisierung hypererregbarer Neuronalmembranen beiträgt.

Pharmakodynamische Wirkungen
Lacosamid schützte vor Anfällen in einer Vielzahl von Tiermodellen für fokale und primär generalisierte Anfälle und verzögerte die Kindling-Entwicklung.

In Kombination mit Levetiracetam, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Lamotrigin, Topiramat oder Gabapentin zeigte Lacosamid in präklinischen Untersuchungen synergistische oder additive antikonvulsive Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (fokale Anfälle)
Erwachsene

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

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

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

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

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

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

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Die Pathophysiologie und klinische Manifestation fokaler Anfälle ist bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen vergleichbar. Die Wirksamkeit von Lacosamid bei Kindern ab 2 Jahren wurde aus den Daten jugendlicher und erwachsener Patienten mit fokalen Anfällen extrapoliert. Es ist eine vergleichbare therapeutische Wirkung zu erwarten, nachdem die pädiatrischen Dosisanpassungen festgelegt (siehe Abschnitt 4.2) und die Sicherheit nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8) wurden. Die Wirksamkeit, die durch das oben aufgeführte Extrapolationsprinzip gestützt wird, wurde durch eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie bestätigt. Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen Baselinephase, gefolgt von einer 6-wöchigen Titrationsphase. Geeignete Patienten, die 1 bis ≤ 3 Antiepileptika in einer stabilen Dosis anwendeten, und bei denen noch immer mindestens 2 fokale Anfälle innerhalb der 4 Wochen vor dem Screening auftraten, mit anfallsfreien Phasen von nicht mehr als 21 Tagen innerhalb des 8-wöchigen Zeitraums vor Eintritt in die Baselinephase, wurden randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 172) oder Lacosamid (n = 171).
Die Startdosis betrug bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht 2 mg/kg/Tag oder bei Patienten ab 50 kg 100 mg/Tag in 2 geteilten Dosen. Während der Titrationsphase erfolgte die Anpassung der Lacosamid-Dosis bei Patienten unter 50 kg durch eine Steigerung in Schritten von 1 oder 2 mg/kg/Tag und bei Patienten ab 50 kg in Schritten von 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag in wöchentlichen Abständen, um den angestrebten Dosisbereich für die Erhaltungsphase zu erreichen.
Die Patienten mussten für die letzten 3 Tage der Titrationsphase die angestrebte Mindestdosis für ihre Körpergewichtsklasse erreicht haben, um für den Einschluss in die 10-wöchige Erhaltungsphase geeignet zu sein. Die Patienten mussten im gesamten Verlauf der Erhaltungsphase eine stabile Lacosamid-Dosis beibehalten, andernfalls wurden sie ausgeschlossen und in die verblindete Ausschleichphase aufgenommen.
In der Lacosamidgruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante (p = 0,0003) und klinisch relevante Reduktion der Häufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage von der Baseline bis zur Erhaltungsphase beobachtet. Basierend auf einer Kovarianzanalyse betrug die prozentuale Reduktion gegenüber Placebo 31,72 % (95 % KI: 16,342, 44,277). Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einer 50%igen Reduktion der fokalen Anfälle pro 28 Tage von der Baseline bis zur Erhaltungsphase 52,9 % in der Lacosamidgruppe im Vergleich zu 33,3 % in der Placebogruppe.
Die Lebensqualität, beurteilt anhand des Pediatric Quality of Life Inventory, zeigte, dass Patienten der Lacosamidgruppe und der Placebogruppe eine vergleichbare und stabile gesundheitsbezogene

Lebensqualität während der gesamten Behandlungsphase aufwiesen.

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

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

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

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

Akutbehandlung von Neugeborenen mit wiederholten elektroenzephalographischen Neugeborenenanfällen

Die Wirksamkeit von Lacosamid als Zusatztherapie für die Akutbehandlung von Neugeborenen (0–28 Tage) mit wiederholten elektroenzephalographischen Neugeborenenanfällen wurde in einer offenen Studie mit aktivem Vergleichspräparat untersucht. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Anfallslast, gemessen anhand des Video-EEG während des Evaluationszeitraums im Vergleich zum Video-EEG bei Baseline.
Neunundzwanzig Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Lacosamid oder ein nach lokalem Behandlungsstandard ausgewähltes und dosiertes aktives Vergleichspräparat.
Bei 26 Patienten erfolgte die Behandlung mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, und zwar bei 14 Teilnehmern in der Lacosamid-Gruppe und 12 Teilnehmern in der Gruppe mit aktivem Vergleichspräparat. Neugeborene in der Lacosamid-Gruppe erhielten eine Dosis von 15

mg/kg/Tag, verabreicht in drei Teildosen (5 mg/kg dreimal täglich ohne Titration) mittels 30-minütiger intravenöser Infusionen.
Die mittlere Dauer der Exposition gegenüber intravenös verabreichtem Lacosamid betrug 5,9 Tage (Standardabweichung [SD]: 2,6 Tage). Während des Evaluationszeitraums (1–3 Stunden nach der ersten Dosis) zeigten die auf Lacosamid bzw. das aktive Vergleichspräparat randomisierten Studienteilnehmer Ansprechraten von 9 von 15 bzw. 6 von 9. Die mittlere absolute Reduktion der Anfallslast betrug 6,64 Min./Std. (SD: 6,55 Min./Std.) in der Lacosamid-Gruppe (N = 15) und 2,45 Min./Std. (SD: 14,83 Min./Std.) in der Gruppe mit aktivem Vergleichspräparat (N = 9).
Die Aussagekraft der Wirksamkeitsergebnisse war durch die geringe Anzahl der in die Studie aufgenommenen Teilnehmer eingeschränkt. Insgesamt meldeten 14 Studienteilnehmer (53,8 %) 42 unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung (TEAEs): 9 Teilnehmer (64,3 %) in der Lacosamid-Gruppe (21 TEAEs) und 5 Teilnehmer (41,7 %) in der Gruppe mit aktivem Vergleichspräparat (21 TEAEs). Bei den meisten TEAEs wurden keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt, obwohl die Interpretation der Sicherheitsdaten durch die geringe Stichprobengröße eingeschränkt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Lacosamid wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit von Lacosamid Tabletten liegt bei annähernd 100 %. Nach oraler Einnahme steigt der Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffs rasch an und erreicht Cmax etwa 0,5 – 4 Stunden nach der Einnahme. Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption.

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

Biotransformation
95 % der Dosis werden als Lacosamid oder dessen Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Der Metabolismus von Lacosamid ist nicht vollständig geklärt.

Die wichtigsten Verbindungen, die mit dem Urin ausgeschieden werden, sind unverändertes Lacosamid (rund 40 % der Dosis) und sein O-Desmethyl-Metabolit (weniger als 30 %).

Eine polare Fraktion, vermutlich Serinderivate, die rund 20 % im Urin ausmachte, konnte jedoch nur in geringen Mengen (0 - 2 %) im Humanplasma einiger Personen nachgewiesen werden. Weitere Metaboliten wurden in geringen Mengen (0,5 - 2 %) im Urin gefunden.

In-vitro-Daten zeigen, dass CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 die Bildung des O-Desmethyl-Metaboliten katalysieren können, aber das hierfür hauptverantwortliche Isoenzym wurde *in vivo* bisher nicht bestätigt. Der pharmakokinetische Vergleich der Lacosamid-Exposition ergab jedoch keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen schnell metabolisierenden Patienten (Extensive Metabolizers, EM; mit funktionsfähigem CYP2C19) und langsam metabolisierenden Patienten (Poor Metabolizers, PM; ohne funktionsfähiges CYP2C19). Zudem zeigte eine Interaktionsstudie mit dem CYP2C19- Inhibitor Omeprazol keine klinisch relevanten Veränderungen des Lacosamid-Plasmaspiegels, was darauf hindeutet, dass dieser Stoffwechselweg bei Lacosamid nur eine nachrangige Rolle spielt. Der Plasmaspiegel von O-Desmethyl-Lacosamid beträgt rund 15 % des Lacosamid-Plasmaspiegels. Dieser Hauptmetabolit hat keine bekannte pharmakologische Aktivität.

Elimination
Die Elimination von Lacosamid aus dem systemischen Kreislauf erfolgt vorwiegend durch renale Exkretion und durch Biotransformation. Nach oraler und intravenöser Anwendung von

radiomarkiertem Lacosamid wurden rund 95 % der verabreichten Radioaktivität im Urin wiedergefunden und weniger als 0,5 % in den Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit von Lacosamid beträgt etwa 13 Stunden. Die Pharmakokinetik ist dosisproportional und konstant im Zeitverlauf, bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Bei zweimal täglicher Dosierung wird der *Steady-State*-Plasmaspiegel nach drei Tagen erreicht. Der Plasmaspiegel steigt mit einem Akkumulationsfaktor von rund 2.

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

Pharmakokinetik bestimmter Patientengruppen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Im Vergleich zu gesunden Probanden stieg die AUC von Lacosamid bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung um 30 %, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium um 60 %. Cmax war nicht beeinflusst.

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

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)
In einer Studie an älteren Männern bzw. Frauen, darunter 4 Patienten über 75 Jahre, war die AUC im Vergleich zu jungen Männern um rund 30 % bzw. 50 % erhöht. Dies hängt zum Teil mit dem geringeren Körpergewicht zusammen. Die Differenz betrug nach Normierung des Körpergewichts 26 % bzw. 23 %. Es wurde auch eine erhöhte Expositions-Variabilität beobachtet. Die renale Clearance von Lacosamid war bei den älteren Patienten dieser Studie nur geringfügig verringert.

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

Kinder und Jugendliche
Das pharmakokinetische Profil von Lacosamid bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer Populationsanalyse zur Pharmakokinetik anhand der wenigen Plasmaspiegel-Daten ermittelt, die im Rahmen von 6 placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie und von 5 offenen Studien an 1655 epilepsiekranken Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 17 Jahren erhoben worden waren. 3 dieser Studien wurden mit Erwachsenen durchgeführt, 7 mit Kindern und Jugendlichen und 1 mit einer gemischten Population. Die in diesen Studien

verwendeten Lacosamid-Dosierungen lagen zwischen 2 und 17,8 mg/kg/Tag, eingenommen in zwei Tagesdosen, und überschritten 600 mg/Tag nicht.
Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 10 kg, 20 kg, 30 kg bzw. 50 kg lag die typische geschätzte Plasma-Clearance bei 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h bzw. 1,34 l/h. Zum Vergleich: Bei erwachsenen Patienten (Körpergewicht 70 kg) lag die geschätzte Plasma-Clearance bei 1,74 l/h.
In Populationsanalysen zur Pharmakokinetik anhand vereinzelter Pharmakokinetikproben der PGTKA-Studie zeigten Patienten mit PGTKA eine zu Patienten mit fokalen Anfällen vergleichbare Exposition. In einer Studie an Neugeborenen, denen Lacosamid intravenös in einer Dosis von 5 mg/kg dreimal täglich verabreicht wurde, schien die durchschnittliche Exposition im Steady State höher zu sein, der Bereich überschnitt sich jedoch teilweise mit der Exposition bei Erwachsenen, denen Lacosamid oral in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich verabreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Nagern und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Hingegen kam es zu einer Zunahme der Totgeburten und der Sterberate in der Peripartalperiode sowie einer leichten Verringerung von Wurfgröße und Geburtsgewicht bei Ratten nach maternaltoxischen Dosen (bei systemischen Expositionswerten, die den in der klinischen Anwendung erwarteten ähneln). Da höhere Expositionswerte bei Tieren aufgrund der maternalen Toxizität nicht untersucht werden konnten, konnte das embryo-/fetotoxische und teratogene Potenzial von Lacosamid nicht vollständig charakterisiert werden.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose

Hyprolose (5,0 – 16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Crospovidon (Typ A)
Hyprolose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Al-Blisterpackungen

Packungen mit 14, 56 and 168 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Prag 9
Tschechien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200067.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16/02/2018
Datum der Verlängerung der Zulassung: 11/07/2022

10. STAND DER INFORMATION

11/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspfichtig