1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vimpat 50 mg filmomhulde tabletten
Vimpat 100 mg filmomhulde tabletten
Vimpat 150 mg filmomhulde tabletten
Vimpat 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vimpat 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg lacosamide.

Vimpat 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lacosamide.

Vimpat 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lacosamide.

Vimpat 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lacosamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Vimpat 50 mg filmomhulde tabletten
Lichtroze, ovale filmomhulde tabletten met afmetingen van ongeveer 10,4 mm x 4,9 mm, waarin aan de ene kant ‘SP’ is gegraveerd en aan de andere kant ‘50’.

Vimpat 100 mg filmomhulde tabletten
Donkergele, ovale filmomhulde tabletten met afmetingen van ongeveer 13,2 mm x 6,1 mm, waarin aan de ene kant ‘SP’ is gegraveerd en aan de andere kant ‘100’.

Vimpat 150 mg filmomhulde tabletten
Zalmkleurige, ovale filmomhulde tabletten met afmetingen van ongeveer 15,1 mm x 7,0 mm, waarin aan de ene kant ‘SP’ is gegraveerd en aan de andere kant ‘150’.

Vimpat 200 mg filmomhulde tabletten
Blauwe, ovale filmomhulde tabletten met afmetingen van ongeveer 16,6 mm x 7,8 mm, waarin aan de ene kant ‘SP’ is gegraveerd en aan de andere kant ‘200’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De arts moet de meest geschikte formulering en sterkte voorschrijven aan de hand van gewicht en dosis.
De aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar wordt samengevat in de volgende tabel.
Lacosamide moet tweemaal daags worden ingenomen met een tussenperiode van ongeveer 12 uur.
Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt de instructie te krijgen dat de vergeten dosis onmiddellijk moet worden ingenomen en dat de volgende dosis lacosamide op het gebruikelijke tijdstip moet worden ingenomen. Als de patiënt de vergeten dosis opmerkt op het moment dat er minder dan 6 uur resteert voor de volgende geplande dosis, dient de patiënt de instructie te krijgen dat hij/zij moet wachten met het innemen van de volgende dosis lacosamide tot het gebruikelijke tijdstip.
Patiënten mogen geen dubbele dosis nemen.

Adolescenten en kinderen die 50 kg of meer wegen, en volwassenen		
Aanvangsdosis	**Titratie (incrementele stappen)**	**Maximale aanbevolen dosis**
Monotherapie: 50 mg tweemaal daags (100 mg/dag) of 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag) **Adjuvante therapie:** 50 mg tweemaal daags (100 mg/dag)	50 mg tweemaal daags (100 mg/dag) met wekelijkse intervallen	**Monotherapie:** tot 300 mg tweemaal daags (600 mg/dag) **Adjuvante therapie:** tot 200 mg tweemaal daags (400 mg/dag)
Alternatieve initiële dosering* (indien van toepassing)**:** 200 mg als enkelvoudige oplaaddosis gevolgd door 100 mg tweemaal daags (200 mg/dag)		
*Bij patiënten kan een oplaaddosis gestart worden in situaties waarin de arts bepaalt dat snel bereiken van een steady-stateplasmaconcentratie en therapeutisch effect van lacosamide nodig is. Het dient onder medisch toezicht toegediend te worden waarbij rekening gehouden wordt met de kans op toegenomen incidentie van ernstige cardiale aritmie en bijwerkingen aan het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Toediening van een oplaaddosis is niet onderzocht bij acute aandoeningen zoals status epilepticus.		

Kinderen vanaf 2 jaar oud en adolescenten die minder wegen dan 50 kg*		
Aanvangsdosis	**Titratie (incrementele stappen)**	**Maximale aanbevolen dosis**
Monotherapie en adjuvante therapie: 1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg tweemaal daags (2 mg/kg/dag) met wekelijkse intervallen	**Monotherapie:** • tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 10 kg tot < 40 kg • tot 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 40 kg tot < 50 kg
		Adjuvante therapie: • tot 6 mg/kg tweemaal daags (12 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 10 kg tot < 20 kg • tot 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 20 kg tot < 30 kg • tot 4 mg/kg tweemaal daags (8 mg/kg/dag) bij patiënten ≥ 30 kg tot < 50 kg
* Kinderen die minder wegen dan 50 kg starten de behandeling bij voorkeur met Vimpat 10 mg/ml stroop.		

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

Monotherapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen)
De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).
Behandeling met lacosamide kan ook gestart worden met een dosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag), ter beoordeling door de arts die de afweging maakt tussen de vereiste vermindering van het aantal aanvallen versus de mogelijke bijwerkingen.
Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 300 mg (600 mg/dag).
Bij patiënten die een dosis bereikt hebben die hoger is dan tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag) en die een bijkomend anti-epilepticum nodig hebben, moet de onderstaande aanbevolen dosering voor adjuvante therapie gevolgd worden.

Adjuvante therapie (voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen of voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen)
De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag), die na een week verhoogd dient te worden tot een therapeutische aanvangsdosis van tweemaal daags 100 mg (200 mg/dag).
Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis verder worden verhoogd met wekelijkse intervallen van tweemaal daags 50 mg (100 mg/dag) tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosis van tweemaal daags 200 mg (400 mg/dag).

Kinderen vanaf 2 jaar en adolescenten die minder wegen dan 50 kg

De dosis wordt vastgesteld aan de hand van lichaamsgewicht. Het wordt daarom aanbevolen om de behandeling te starten met de stroop en over te gaan op tabletten, indien gewenst. Bij het voorschrijven van de stroop dient de dosis uitgedrukt te worden in volume (ml) in plaats van gewicht (mg).

Monotherapie (bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen)
De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag) wat opgehoogd moet worden naar een initiële therapeutische dosis van tweemaal daags 2 mg/kg (4 mg/kg/dag) na een week.
Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis elke week verder worden opgehoogd met tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag). De dosis dient geleidelijk opgehoogd te worden tot de optimale respons wordt bereikt. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Bij kinderen die 10 kg tot minder dan 40 kg wegen, wordt een maximale dosis van tweemaal daags 6 mg/kg (12 mg/kg/dag) aanbevolen. Bij kinderen die 40 kg tot minder dan 50 kg wegen, wordt een maximale dosis van tweemaal daags 5 mg/kg (10 mg/kg/dag) aanbevolen.

Adjuvante therapie (bij de behandeling van kinderen vanaf 4 jaar oud met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen of bij de behandeling van kinderen vanaf 2 jaar oud met partieel beginnende aanvallen)
De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag) wat dient te worden opgehoogd tot een initiële therapeutische dosis van tweemaal daags 2 mg/kg (4 mg/kg/dag) na een week. Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid kan de onderhoudsdosis elke week verder worden opgehoogd met tweemaal daags 1 mg/kg (2 mg/kg/dag). De dosis dient geleidelijk opgehoogd te worden tot de optimale respons wordt bereikt. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Vanwege een grotere klaring vergeleken met volwassenen, wordt bij kinderen die 10 kg tot minder dan 20 kg wegen een maximale dosis van tweemaal daags 6 mg/kg (12 mg/kg/dag) aanbevolen. Bij kinderen die 20 kg tot minder dan 30 kg wegen, wordt een maximale dosis van tweemaal daags 5 mg/kg (10 mg/kg/dag) aanbevolen en bij kinderen die 30 kg tot minder dan 50 kg wegen, wordt een dosis van tweemaal daags 4 mg/kg (8 mg/kg/dag) aanbevolen, hoewel in open-label onderzoeken (zie rubriek 4.8 en 5.2) een dosis tot tweemaal daags 6 mg/kg (12 mg/kg/dag) is gebruikt door een klein aantal kinderen uit deze laatste groep.

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

Stopzetting
Wanneer gebruik van lacosamide moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen in wekelijkse verlagingen van 4 mg/kg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg) of 200 mg/dag (voor patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer) voor patiënten die een dosis lacosamide hebben bereikt ≥ 6 mg/kg/dag of ≥ 300 mg/dag, respectievelijk. Een langzamere afbouw in wekelijkse verlagingen van 2 mg/kg/dag of 100 mg/dag kan worden overwogen, indien medisch noodzakelijk.

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

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)
Bij oudere patiënten is geen dosisreductie noodzakelijk. Een leeftijdsgebonden verminderde nierklaring met een stijging van de AUC-spiegels zou moeten worden overwogen bij oudere patiënten (zie de paragraaf 'Nierfunctiestoornis' hieronder en rubriek 5.2). De klinische gegevens bij oudere patiënten met epilepsie zijn beperkt, in het bijzonder voor doses hoger dan 400 mg/dag (zie rubrieken 4.4, 4.8, en 5.1).

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

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

Pediatrische patiënten

Lacosamide wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 4 jaar voor de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en kinderen jonger dan 2 jaar voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen, omdat de hoeveelheid gegevens over respectievelijk veiligheid en werkzaamheid in deze groepen beperkt is.
Oplaaddosis
De toediening van een oplaaddosis is niet onderzocht bij kinderen. Het gebruik van een oplaaddosis wordt niet aanbevolen bij adolescenten en kinderen met een gewicht van minder dan 50 kg.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag

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

Hartritme en geleiding

In klinisch onderzoek is tijdens het gebruik van lacosamide dosisgerelateerde verlenging van het PR-interval waargenomen. Lacosamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met onderliggende proaritmische aandoeningen, zoals patiënten met bekende hartgeleidingsproblemen of een ernstige hartaandoening (bijv. myocardischemie/infarct, hartfalen, een structurele hartaandoening of natriumkanalopathieën) of patiënten behandeld met geneesmiddelen die van invloed zijn op de geleiding van het hart, waaronder antiaritmica en natriumkanaalblokkerende anti-epileptica (zie rubriek 4.5) en ook bij oudere patiënten.
Bij deze patiënten moet het uitvoeren van een ECG overwogen worden vóór een verhoging van de lacosamidedosis boven 400 mg/dag en nadat lacosamide naar steady state getitreerd is.

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

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

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

Duizeligheid

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

Kans op voor het eerst optredende of erger wordende myoklonische aanvallen

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

Kans op elektroklinische verslechtering bij specifieke pediatrische epilepsiesyndromen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

In-vitro-gegevens

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

In-vivo-gegevens

CYP2C19 en CYP3A4 worden door lacosamide niet in klinisch relevante mate geremd of geïnduceerd. Lacosamide had geen invloed op de AUC van midazolam (gemetaboliseerd door CYP3A4; dosering lacosamide 200 mg tweemaal daags) maar de C_{max} van midazolam was enigszins verhoogd (30%). Lacosamide had geen invloed op de farmacokinetiek van omeprazol (gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4; dosering lacosamide 300 mg tweemaal daags).
De CYP2C19-remmer omeprazol (40 mg eenmaal daags) gaf geen aanleiding tot een klinisch significante verandering in de blootstelling aan lacosamide. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat matige CYP2C19-remmers in klinische relevante mate invloed hebben op de systemische blootstelling aan lacosamide.
Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige behandeling met sterke remmers van CYP2C9 (bijv. fluconazol) en CYP3A4 (bijv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine), omdat dit kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan lacosamide. Dergelijke interacties zijn niet *in vivo* vastgesteld, maar zijn, gebaseerd op *in-vitro*-gegevens, mogelijk.

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

Anti-epileptica

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

Orale anticonceptiva

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

Overig

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Artsen moeten gezinsplanning en anticonceptie bespreken met vruchtbare vrouwen die lacosamide gebruiken (zie “Zwangerschap”).
Als een vrouw besluit zwanger te worden, dient het gebruik van lacosamide zorgvuldig opnieuw beoordeeld te worden.

Zwangerschap

Risico in verband met epilepsie en het gebruik van anti-epileptica in het algemeen.
Van alle anti-epileptica werd aangetoond dat in het nageslacht van behandelde vrouwen met epilepsie de prevalentie van misvormingen twee- tot driemaal hoger ligt dan het percentage van ongeveer 3% in de algehele populatie. In de behandelde populatie werd bij polytherapie een toename in misvormingen waargenomen; de mate waarin dat het gevolg was van de behandeling en/of de aandoening werd echter niet verklaard.
Bovendien mag een effectieve behandeling met anti-epileptica niet worden onderbroken, omdat verergering van de aandoening voor zowel de moeder als de foetus nadelig is.

Risico in verband met het gebruik van lacosamide
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van lacosamide bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren bleken geen teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar bij maternaal toxische doses werd bij ratten en konijnen embryonale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.
Lacosamide mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk (wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus). Wanneer vrouwen besluiten zwanger te worden, moet het gebruik van dit product zorgvuldig worden heroverwogen.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de analyse van gecombineerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met adjuvante therapie bij 1308 patiënten met partieel beginnende aanvallen, werd door in totaal 61,9% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 35,2% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten melding gemaakt van ten minste 1 bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen (≥10%) bij behandeling met lacosamide waren duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en diplopie. Deze waren doorgaans licht tot matig in intensiteit. Sommige waren dosisgerelateerd en konden worden verlicht door de dosis te reduceren. De incidentie en ernst van de bijwerkingen ter plaatse van het centrale zenuwstelsel (CZS-) en de gastro-intestinale (GI-) bijwerkingen namen doorgaans na verloop van tijd af.
In al deze gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van bijwerkingen 12,2% van de naar lacosamide gerandomiseerde patiënten en 1,6% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten. De meest voorkomende bijwerking die resulteerde in een stopzetting van de behandeling met lacosamide was duizeligheid.
Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel zoals duizeligheid kunnen vaker voorkomen na een oplaaddosis.

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

Het veiligheidsprofiel van lacosamide dat werd gemeld in een onderzoek uitgevoerd bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen stemde overeen met het veiligheidsprofiel gemeld op basis van

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

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

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

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Agranulocytose(1)
Immuunsysteem-aandoeningen			Geneesmiddelen-overgevoeligheid (1)	Geneesmiddel-gerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (1,2)
Psychische stoornissen		Depressie Verwardheidstoestand Insomnia (1)	Agressie Agitatie (1) Eufore gemoedstoestand (1) Psychotische stoornis (1) Zelfmoordpoging (1) Zelfmoordgedachten Hallucinatie (1)	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizelig-heid Hoofdpijn	Myoklonische aanvallen(3) Ataxie Evenwichtsstoornis Geheugenzwakte Cognitieve stoornis Somnolentie Tremor Nystagmus Hypo-esthesie Dysartrie Aandachtsstoornis Paresthesie	Syncope (2) Abnormale coördinatie Dyskinesie	Convulsie
Oogaandoeningen	Diplopie	Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus		
Hartaandoeningen			Atrioventriculair blok (1,2) Bradycardie (1,2) Boezemfibrilleren (1,2) Boezemfladderen (1,2)	Ventriculaire tachyaritmie (1)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijk-heid	Braken Obstipatie Flatulentie Dyspepsie Droge mond Diarree		
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietesten (2) Leverenzym verhoogd (>2x ULN) (1)	

Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Huiduitslag (1)	Angio-oedeem (1) Urticaria (1)	Stevens-Johnson-syndroom (1) Toxische epidermale necrolyse (1)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Loopstoornis Asthenie Vermoeidheid Prikkelbaarheid Dronken gevoel		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen Huidlaceratie Contusie		

(1) Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de post-marketingervaring.
(2) Zie “Omschrijving van bijzondere bijwerkingen”.
(3) Gerapporteerd in onderzoeken met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Het gebruik van lacosamide is in verband gebracht met een dosisafhankelijke verlenging van het PR-interval. Er kunnen bijwerkingen optreden die verband houden met een verlenging van het PR-interval (bijv. atrioventriculair blok, syncope, bradycardie). Eerstegraads AV-blok werd in adjuvante klinische onderzoeken bij epilepsiepatiënten soms gerapporteerd, met incidentiepercentages van 0,7%, 0%, 0,5% en 0% voor respectievelijk 200 mg, 400 mg, 600 mg lacosamide of placebo. In deze studies werd geen tweedegraads of hogere graad AV-blok waargenomen. In de post-marketingervaring werden wel gevallen gemeld van tweede- en derdegraads AV-blok, die geassocieerd werden met een behandeling met lacosamide. In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, was de toename van het PR-interval tussen lacosamide en carbamazepine vergelijkbaar.
Syncope werd in gecombineerde klinische onderzoeken over adjuvante therapie soms gerapporteerd, waarbij het incidentiepercentage voor met lacosamide (n=944) behandelde epilepsiepatiënten (0,1%) niet verschilde van dat met placebo (n=364) behandelde epilepsiepatiënten (0,3%). In het klinisch onderzoek over monotherapie waarin lacosamide met carbamazepine CR vergeleken wordt, werd syncope gerapporteerd bij 7/444 (1,6%) met lacosamide behandelde patiënten en bij 1/442 (0,2%) met carbamazepine CR behandelde patiënten.
Boezemfibrilleren of boezemfladderen werden niet gerapporteerd in kortetermijn klinische onderzoeken; maar van beiden werd wel melding gemaakt in open-label epilepsie-onderzoeken en tijdens de post-marketingervaring.

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

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

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van lacosamide in placebogecontroleerde (255 patiënten van 1 maand tot jonger dan 4 jaar en 343 patiënten van 4 jaar tot jonger dan 17 jaar) en open-label klinische onderzoeken (847 patiënten van 1 maand tot jonger dan of gelijk aan 18 jaar) bij gebruik als adjuvante therapie bij pediatrische patiënten met partieel beginnende aanvallen, kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen. Omdat er een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar is over pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar, is lacosamide niet geïndiceerd voor deze leeftijdscategorie.
De bijkomende bijwerkingen waargenomen bij pediatrische patiënten waren pyrexie, nasofaryngitis, faryngitis, verminderde eetlust, abnormaal gedrag en lethargie. Slaperigheid werd vaker gemeld bij pediatrische patiënten (≥ 1/10) vergeleken met volwassen patiënten (≥ 1/100 tot < 1/10).

Ouderen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide), is een gefunctionaliseerd aminozuur.
Het exacte werkingsmechanisme waardoor lacosamide zijn anti-epileptisch effect bij de mens uitoefent, is nog niet geheel verklaard. In *in vitro* elektrofysiologisch onderzoek werd aangetoond dat lacosamide de langzame inactivering van spanningsafhankelijke natriumkanalen selectief versterkt, wat resulteert in stabilisatie van hyperexciteerbare neuronale membranen.

Farmacodynamische effecten

In een breed spectrum diermodellen met partiële en primair gegeneraliseerde aanvallen beschermde lacosamide tegen aanvallen en vertraagde het de ontwikkeling van 'kindling'.
In niet-klinische experimenten vertoonde lacosamide in combinatie met levetiracetam, carbamazepine, fenytoïne, valproaat, lamotrigine, topiramaat of gabapentine synergistische of aanvullende anticonvulsieve effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid (partieel beginnende aanvallen)
Volwassen patiënten

Monotherapie
De werkzaamheid van lacosamide als monotherapie werd vastgesteld in een dubbelblinde, parallelgroep, 'non-inferiority' vergelijking met carbamazepine CR bij 886 patiënten van 16 jaar of ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten niet-geprovoceerde, partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie hebben. De patiënten werden gerandomiseerd en kregen carbamazepine CR of lacosamide, in tabletvorm, in een verhouding van 1:1. De dosis was gebaseerd op dosisrespons en varieerde van 400 tot 1200 mg/dag voor carbamazepine CR en van 200 tot 600 mg/dag voor lacosamide. De behandeling duurde maximaal 121 weken, afhankelijk van de respons.
De geschatte percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen was 89,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 91,1% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten gebruik makend van de Kaplan-Meier overlevingsanalyse. Het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was -1,3% (95% BI: -5,5; 2,8). De Kaplan-Meier schattingen voor het 12 maanden lang vrij zijn van aanvallen waren 77,8% voor met lacosamide behandelde patiënten en 82,7% voor met carbamazepine CR behandelde patiënten.
De percentages voor het 6 maanden lang vrij zijn van aanvallen bij oudere patiënten vanaf 65 jaar (62 patiënten voor lacosamide, 57 patiënten voor carbamazepine CR) waren vergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen. De percentages waren ook vergelijkbaar met de percentages die bij de algehele patiëntgroepen werden vastgesteld. Bij de oudere populatie was de onderhoudsdosis lacosamide 200 mg/dag bij 55 patiënten (88,7%) en 400 mg/dag bij 6 patiënten (9,7%). Bij 1 patiënt (1,6%) was de dosis verhoogd tot meer dan 400 mg/dag.

Conversie naar monotherapie
De werkzaamheid en veiligheid van lacosamide tijdens de conversie naar monotherapie werden beoordeeld in een multicenter, dubbelblind,

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

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

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

Pediatrische patiënten

Partieel beginnende aanvallen hebben een vergelijkbare pathofysiologie en klinische expressie bij kinderen vanaf 2 jaar en bij volwassenen. De werkzaamheid van lacosamide bij kinderen van 2 jaar en ouder is geëxtrapoleerd uit gegevens van adolescenten en volwassenen met partieel beginnende aanvallen. Een vergelijkbare respons werd verwacht op voorwaarde dat de pediatrische dosisaanpassingen toegepast zijn (zie rubriek 4.2) en de veiligheid aangetoond is (zie rubriek 4.8).
De door dit extrapolatieprincipe ondersteunde werkzaamheid werd bevestigd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie. De studie bestond uit een baselineperiode van 8 weken, gevolgd door een titratieperiode van 6 weken. In aanmerking komende patiënten waren patiënten die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot ≤ 3 anti-epileptica, nog steeds minstens 2 partieel beginnende aanvallen hadden in de 4 weken voorafgaand aan de screening waarbij de aanvalsvrije fase nooit langer duurde dan 21 dagen in de periode van 8 weken voorafgaand aan de overgang naar de baselineperiode, en die werden gerandomiseerd naar het krijgen van placebo (n=172) of lacosamide (n=171).
Voor de dosering werd gestart met een dosis van 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wogen of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wogen verdeeld in 2 doses. Tijdens de titratieperiode werden de doses lacosamide met wekelijkse intervallen aangepast in stappen van 1 of 2 mg/kg/dag bij proefpersonen die minder dan 50 kg wegen of 50 of 100 mg/dag bij proefpersonen die 50 kg of meer wegen, om tot het beoogde dosisbereik voor de onderhoudsperiode te komen.
De proefpersonen moesten de minimaal beoogde dosis voor hun gewichtsklasse voor de laatste 3 dagen van de titratieperiode hebben bereikt om in aanmerking te komen voor de onderhoudsperiode van 10 weken. De dosis lacosamide diende gedurende de volledige onderhoudsperiode stabiel te blijven bij de proefpersonen, of ze werden teruggetrokken en overgebracht naar de periode voor geblindeerde dosisafbouw.
Tussen de lacosamidegroep en de placebogroep werd een statistisch significante (p=0,0003) en klinisch relevante afname waargenomen van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode. De procentuele afname tegenover placebo op basis van covariantieanalyse was 31,72% (95% BI: 16,342; 44,277).
In totaal was het percentage proefpersonen met een afname van minstens 50% van de frequentie van partieel beginnende aanvallen per 28 dagen vanaf de baseline tot de onderhoudsperiode 52,9% in de lacosamidegroep, in vergelijking met 33,3% in de placebogroep.
De beoordeling van de kwaliteit van leven aan de hand van de Pediatric Quality of Life Inventory wees uit dat bij de proefpersonen in zowel de lacosamide- als de placebogroep de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gedurende de volledige behandelingsperiode vergelijkbaar en stabiel was.

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

De werkzaamheid van lacosamide als adjuvante therapie bij patiënten van 4 jaar oud en ouder met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie die primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hebben, werd vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch onderzoek met parallelle groepen. Het onderzoek omvatte een historische baselineperiode van 12 weken, een prospectieve baselineperiode van 4 weken en een behandelingsperiode van 24 weken (die bestond uit een titratieperiode van 6 weken en een onderhoudsperiode van 18 weken). In aanmerking komende patiënten die een behandeling volgden met een stabiele dosis van 1 tot 3 anti-epileptica en die ten minste 3 gedocumenteerde primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden in de baselineperiode van in totaal 16 weken, werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om lacosamide of placebo te krijgen (patiënten in de full analysis set: lacosamide n=118, placebo n=121; waarvan 8 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 4 tot < 12 jaar en 16 patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 12 tot < 18 jaar werden behandeld met lacosamide en respectievelijk 9 en 16 patiënten met placebo).
De dosis van de patiënten werd getitreerd naar de voor de onderhoudsperiode beoogde dosis van 12 mg/kg/dag bij patiënten die minder dan 30 kg wogen, 8 mg/kg/dag bij patiënten die 30 tot minder dan 50 kg wogen of 400 mg/dag bij patiënten die 50 kg of meer wogen.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

95% van de dosis wordt als lacosamide en metabolieten in de urine uitgescheiden. Het metabolisme van lacosamide is nog niet volledig in beeld gebracht.
De belangrijkste in urine uitgescheiden verbindingen zijn onveranderd lacosamide (ongeveer 40% van de dosis) en de O-desmethyl metaboliet voor minder dan 30%.
Een polaire fractie, waarvan wordt verondersteld dat het serinederivaten zijn, maakte in urine ongeveer 20% van het totaal uit, maar werd slechts in kleine hoeveelheden (0-2%) in humaan plasma van sommige proefpersonen gedetecteerd. In de urine werden kleine hoeveelheden (0,5-2%) andere metabolieten aangetroffen.
Uit *in vitro* gegevens blijkt dat CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 in staat zijn de vorming van de O-desmethylmetaboliet te katalyseren, maar het voornaamste hierbij betrokken iso-enzym is *in vivo* niet bevestigd. Er werd geen klinisch relevant verschil in lacosamide blootstelling waargenomen wanneer de farmacokinetiek ervan in snelle metaboliseerders (EM's, met een functioneel CYP2C19) en in trage metaboliseerders (PM's, zonder functioneel CYP2C19) werd vergeleken. Bovendien liet een interactie-onderzoek met omeprazol (CYP2C19-remmer) geen klinisch relevante veranderingen in de plasmaconcentraties van lacosamide zien, wat erop wijst dat de betekenis van deze metabolisatieroute klein is.
De plasmaconcentratie van O-desmethyl-lacosamide is ongeveer 15% van de concentratie van lacosamide in plasma. Deze metaboliet heeft geen bekende farmacologische activiteit.

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

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

Nierfunctiestoornis
In vergelijking met gezonde proefpersonen nam de AUC van lacosamide met ongeveer 30% toe bij patiënten met een lichte en matig-ernstige nierfunctiestoornis en met 60% bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en patiënten met een nieraandoening in het eindstadium waarbij hemodialyse vereist was, terwijl de C_{max} hetzelfde bleef.
Lacosamide wordt door hemodialyse effectief uit plasma verwijderd. Na een hemodialysebehandeling van 4 uur was de AUC van lacosamide met ongeveer 50% gedaald. Daarom wordt na hemodialyse aanvulling van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis was de blootstelling aan de O-desmethyl metaboliet enkele malen verhoogd. Bij patiënten met een nieraandoening in het eindstadium en in afwezigheid van hemodialyse waren de spiegels verhoogd; tijdens de bemonstering gedurende 24 uur stegen de spiegels continue. Het is niet bekend of bij personen met een nieraandoening in het eindstadium de verhoogde blootstelling aan de metaboliet kan leiden tot bijwerkingen, maar een farmacologische werking van de metaboliet is niet vastgesteld.

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

Ouderen (ouder dan 65 jaar)
In een onderzoek bij oudere mannen en vrouwen, waaronder 4 patiënten ouder dan 75 jaar, was, vergeleken met jonge mannen, de AUC met respectievelijk ongeveer 30 en 50% verhoogd. Dit houdt gedeeltelijk verband met een lager lichaamsgewicht. Het genormaliseerde verschil voor wat betreft het lichaamsgewicht was respectievelijk 26 en 23%. Een verhoogde variabiliteit in blootstelling werd ook waargenomen. In deze studie was bij oudere proefpersonen de renale klaring van lacosamide slechts licht verminderd.
Een algemene dosisvermindering wordt niet nodig geacht, tenzij sprake is van een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
Het pediatrische farmacokinetische profiel van lacosamide werd vastgesteld in een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte plasmaconcentratiegegevens verkregen in 6 placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische onderzoeken en 5 open-label onderzoeken bij 1655 volwassen en pediatrische patiënten met epilepsie van 1 maand tot 17 jaar. Drie van deze onderzoeken werden uitgevoerd onder volwassenen, 7 onder pediatrische patiënten en 1 onder een gemengde populatie. De toegediende doses lacosamide varieerden van 2 tot 17,8 mg/kg/dag bij een tweemaaldaagse inname, waarbij 600 mg/dag niet mocht worden overschreden.
De plasmaklaring werd geschat op 0,46 l/u, 0,81 l/u, 1,03 l/u en 1,34 l/u voor pediatrische patiënten met een gewicht van respectievelijk 10 kg, 20 kg, 30 kg en 50 kg. Ter vergelijking, de plasmaklaring bij volwassen patiënten (met een lichaamsgewicht van 70 kg) werd geschat op 1,74 l/u.
Een farmacokinetische populatieanalyse met behulp van beperkte farmacokinetische monsters uit een onderzoek met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen liet een vergelijkbare blootstelling zien bij patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en bij patiënten met partieel beginnende aanvallen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek waren de verkregen plasmaconcentraties van lacosamide gelijk aan of slechts marginaal hoger dan die werden waargenomen bij patiënten die met lacosamide werden behandeld, waardoor kleine of niet-bestaande marges voor menselijke blootstelling resteren.
In een onderzoek bij onder narcose gebrachte honden op het gebied van veiligheidsfarmacologie werd na intraveneuze toediening van lacosamide, zeer waarschijnlijk als gevolg van een cardiodepressieve werking, een voorbijgaande toename van het PR-interval en de duur van het QRS-complex en een daling van de bloeddruk aangetoond. Deze voorbijgaande veranderingen traden op in hetzelfde concentratiebereik als na de aanbevolen maximale klinische dosering. Bij onder narcose gebrachte honden en Cynomolgus apen werden bij intraveneuze doses van 15-60 mg/kg een verlangzaming van de boezem- en kamergeleiding, atrioventriculair blok en atrioventriculaire dissociatie waargenomen.
In de studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden vanaf ongeveer 3 maal de menselijke blootstelling bij ratten lichte reversibele leververanderingen waargenomen. Tot deze veranderingen behoorden een hoger orgaangewicht, hypertrofie van hepatocyten, een toename van de serumconcentraties van leverenzymen en een toename van totaal cholesterol en triglyceriden. Afgezien van de hypertrofie van hepatocyten werden geen verdere histopathologische veranderingen waargenomen.
In onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij knaagdieren en konijnen werden bij ratten bij maternale toxische dosis, overeenkomend met systemische blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de verwachte klinische blootstelling, geen teratogene effecten waargenomen, maar wel een toename van het aantal doodgeboren jongen en van de sterfte van de jongen in de peripartumperiode en van een enigszins gereduceerde hoeveelheid levend geboren jongen per nest en een lager lichaamsgewicht van de jongen. Omdat bij dieren geen hogere blootstellingniveaus konden worden getest vanwege de maternale toxiciteit zijn de gegevens onvoldoende voor het volledig karakteriseren van het embryo-/foetotoxisch en teratogeen potentieel van lacosamide.
Uit onderzoek bij ratten bleek dat lacosamide en/of zijn metabolieten snel de placentaire barrière passeren.
Bij jonge ratten en honden verschillen de vormen van toxiciteit kwalitatief niet van de vormen van toxiciteit die bij volwassen dieren worden waargenomen. Bij jonge ratten werd een lager lichaamsgewicht waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die gelijkwaardig waren aan de verwachte klinische blootstelling. Bij jonge honden begonnen tijdelijke en dosisgerelateerde klinische symptomen van het centraal zenuwstelsel zichtbaar te worden bij systemische blootstellingen onder de verwachte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hydroxypropylcellulose
laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
watervrij colloïdaal silicium
crospovidon (polyplasdone XL-10 farmaceutische kwaliteit)
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Vimpat 50 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol 3350
talk
titaniumdioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

Vimpat 100 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol 3350
talk
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)

Vimpat 150 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol 3350
talk
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172)

Vimpat 200 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol
polyethyleenglycol 3350
talk
titaniumdioxide (E171)
indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vimpat 50 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen met 14, 28, 56 en 168 filmomhulde tabletten van PVC/PVDC met een aluminiumfolie.
Geperforeerde PVC/PVDC eenheidsblister, afgesloten met een aluminiumfolie, die 14 x 1 en 56 x 1 filmomhulde tabletten bevatten.
Verpakkingen van 60 filmomhulde tabletten in HDPE-fles met een kindveilige sluiting.

Vimpat 100 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen met 14, 28, 56 en 168 filmomhulde tabletten van PVC/PVDC met een aluminiumfolie.
Geperforeerde PVC/PVDC eenheidsblister, afgesloten met een aluminiumfolie, die 14 x 1 en 56 x 1 filmomhulde tabletten bevatten.
Verpakkingen van 60 filmomhulde tabletten in HDPE-fles met een kindveilige sluiting.

Vimpat 150 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen met 14, 28 en 56 filmomhulde tabletten van PVC/PVDC met een aluminiumfolie.
Multiverpakkingen met daarin 168 (3 verpakkingen van 56 tabletten) filmomhulde tabletten van PVC/PVDC met een aluminiumfolie.
Geperforeerde PVC/PVDC eenheidsblister, afgesloten met een aluminiumfolie, die 14 x 1 en 56 x 1 filmomhulde tabletten bevatten.
Verpakkingen van 60 filmomhulde tabletten in HDPE-fles met een kindveilige sluiting.

Vimpat 200 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen met 14, 28 en 56 filmomhulde tabletten van PVC/PVDC met een aluminiumfolie.
Multiverpakkingen met daarin 168 (3 verpakkingen van 56 tabletten) filmomhulde tabletten van PVC/PVDC met een aluminiumfolie.
Geperforeerde PVC/PVDC eenheidsblister, afgesloten met een aluminiumfolie, die 14 x 1 en 56 x 1 filmomhulde tabletten bevatten.
Verpakkingen van 60 filmomhulde tabletten in HDPE-fles met een kindveilige sluiting.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
België

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

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006
EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031
EU/1/08/470/032
EU/1/08/470/033
EU/1/08/470/034
EU/1/08/470/035

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2008.
Datum van laatste verlenging: 31 juli 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025

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