Vimpat 100 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lacosamid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Dunkelgelbe, ovale Filmtabletten mit der Prägung „SP“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vimpat ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16 – 18 Jahren) Epilepsiepatienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lacosamid muss zweimal täglich (normalerweise einmal morgens und einmal abends) eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 50 mg zweimal täglich empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von 100 mg zweimal täglich erhöht werden sollte. Die Behandlung mit Lacosamid kann auch mit einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 200 mg begonnen und ungefähr 12 Stunden später mit zweimal täglich 100 mg (200 mg/Tag) als Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Mit einer Aufsättigungsdosis kann bei Patienten in Situationen begonnen werden, wenn der Arzt feststellt, dass eine schnelle Erlangung der Steady-state-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung von Lacosamid notwendig ist. Eine Aufsättigungsdosis sollte unter medizinischer Überwachung unter Berücksichtigung der möglicherweise erhöhten Inzidenz von zentral-nervösen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) verabreicht werden. Die Verabreichung einer Aufsättigungsdosis wurde nicht bei akuten Zuständen wie z. B. Status epilepticus untersucht.
Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich in Schritten von 50 mg zweimal täglich gesteigert werden bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von 400 mg (200 mg zweimal täglich). Lacosamid kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Falls Lacosamid abgesetzt werden muss, sollte dies, in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis, ausschleichend erfolgen (z. B. Verringerung der Tagesdosis um 200 mg/Woche).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bei älteren Patienten mit Epilepsie liegen zu Lacosamid nur eingeschränkte Erfahrungen vor. 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (ClCr >30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei 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. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr ≤30 ml/min) und bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine maximale Erhaltungsdosis von 250 mg/Tag empfohlen. Bei diesen Patienten sollte die Eindosierung mit Vorsicht erfolgen. Falls eine Aufsättigungsdosis angezeigt ist, sollte in der ersten Woche eine Initialdosis von 100 mg gefolgt von zweimal täglich 50 mg angewendet werden. Bei dialysepflichtigen Patienten wird die Zusatzgabe von bis zu 50% der geteilten Tagesdosis unmittelbar nach dem Ende der Hämodialyse empfohlen. Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium ist aufgrund mangelnder klinischer Erfahrung sowie Akkumulation eines Metaboliten (mit keiner bekannten pharmakologischen Aktivität) besondere Vorsicht angezeigt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei diesen Patienten ist die Dosistitration unter Berücksichtigung einer gleichzeitig vorliegenden Nierenfunktionsstörung mit besonderer Vorsicht durchzuführen. Eine Aufsättigungsdosis von 200 mg kann in Erwägung gezogen werden, weitere Aufdosierungen (>200 mg täglich) sollten aber mit Vorsicht durchgeführt werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik von Lacosamid nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lacosamid bei Kindern unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 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 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 Verlängerung des PR-Intervalls beobachtet. Lacosamid darf daher nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen bekanntermaßen Störungen der Erregungsleitung oder eine schwere Herzerkrankung wie Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte vorliegen. Vorsicht ist besonders geboten bei der Behandlung von älteren Patienten, weil bei diesen ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen bestehen kann oder wenn Lacosamid in Kombination mit PR-verlängernden Arzneimitteln angewendet wird.

Seit Markteinführung wurde über AV-Block zweiten oder höheren Grades berichtet. Über Herzflimmern oder -flattern wurde nicht in placebo-kontrollierten Lacosamidstudien bei Epilepsiepatienten berichtet, allerdings wurde darüber in nicht verblindeten Epilepsiestudien und seit Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Symptome eines AV-Blocks zweiten oder höheren Grades (z. B. langsamer oder unregelmäßiger Puls, Schwindelgefühl und Ohnmacht) und über die Symptome bei Herzflimmern und -flattern (z. B. Palpitationen, schneller oder unregelmäßiger Puls, Kurzatmigkeit) unterrichtet werden. Falls eines dieser Symptome auftritt, sollte den Patienten geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen.

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).

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 (z.B. Carbamazepin, Lamotrigin, Pregabalin) und bei Patienten, die mit Klasse-I-Antiarrhythmika behandelt werden. In Subgruppenanalysen wurde jedoch bei Patienten unter gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin oder Lamotrigin kein erhöhtes Risiko für PR-Intervallverlängerungen im Rahmen klinischer Studien 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, 2B6 und 2C9 induziert noch CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 und 2E1 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 3A4 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 3A4, 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 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% 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

Schwangerschaft

Risiken im Zusammenhang mit Epilepsie und antiepileptischen Arzneimitteln im Allgemeinen

Für alle Antiepileptika wurde nachgewiesen, dass bei den Nachkommen von 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

Es ist nicht bekannt, ob Lacosamid beim Menschen in die Muttermilch übertritt. In Tierstudien wurde der Übertritt von Lacosamid in die Muttermilch beobachtet. Aus Vorsichtsgründen sollte während der Behandlung mit Lacosamid 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 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.Über alle kontrollierten Studien gesehen 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.

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			Arzneimittelüberempfindlichkeit(1)	Arnzemittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) (1)
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Verwirrtheitszustand(1) Schlaflosigkeit(1)	Aggression(1) Agitation(1) Euphorische Stimmung(1) Psychotische Erkrankungen(1) Suizidale Gedanken(1) Suizidales Verhalten(1) Halluzination(1)	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Gleichgewichtsstörungen Koordinationsstörungen Gedächtnisstörungen Kognitive Störungen Somnolenz Tremor Nystagmus Hypästhesie Dysarthrie Aufmerksamkeitsstörungen Parästhesie		
Augenerkrankungen	Diplopie	Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo Tinnitus		
Herzerkrankungen			Atrioventrikulärer Block(1) Bradykardie(1) Vorhofflimmern(1) Vorhofflattern(1)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Obstipation Flatulenz Dyspepsie Mundtrockenheit Diarrhö		
Leber- und Gallener-			Abnormer Leber-	

krankungen			funktionstest(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 Reizbarkeit		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze Hautwunden Kontusion		

(1) Nebenwirkungen, die seit Markteinführung berichtet wurden.

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 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 klinischen Studien war die Inzidenzrate für Synkopen „gelegentlich“ und unterschied sich nicht zwischen mit Lacosamid (0,1%) und Placebo (0,3%) behandelten Epilepsiepatienten.

Über Herzflimmern 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 kontrollierten Studien mit Lacosamid bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen, die 1 bis 3 Begleit-Antiepileptika einnahmen, beobachtet. Erhöhungen des ALT-Wertes auf bis zum ≥ 3fachen des oberen Normalwertes traten bei 0,7% (7/935) der Patienten unter Vimpat 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

Die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 16 – 18 Jahren sind voraussichtlich denen Erwachsener vergleichbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lacosamid bei Kindern unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In klinischen Studien

Die Art der unerwünschten Ereignisse unterschied sich klinisch nicht bei Patienten, die höhere Dosierungen als die therapeutische Dosis erhielten, von Patienten, denen die empfohlene Lacosamid- Dosis verabreicht wurde.

Nach Dosen von 1.200 mg/Tag wurden Symptome, die das zentrale Nervensystem (z. B. Schwindelgefühl) und den Gastrointestinaltrakt (z. B. Übelkeit, Erbrechen) betreffen, beobachtet. Diese klangen nach Dosis-

anpassung ab.
Die höchste berichtete Überdosis von Lacosamid war 12.000 mg in Kombination mit toxischen Dosen mehrerer anderer Antiepileptika. Der Patient war anfänglich komatös mit AV-Block und erholte sich dann aber vollständig ohne bleibende Folgen.

Nach Markteinführung

Nach akuten, einzelnen Überdosierungen zwischen 1.000 mg und 12.000 mg wurden Anfälle (generalisiert tonisch-klonische Anfälle, Status epilepticus) und Reizleitungsstörungen des Herzens beobachtet. Ein tödlich verlaufender Herzstillstand wurde bei einem Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren nach einer akuten Überdosis von 7.000 mg Lacosamid berichtet.

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

Die Wirksamkeit von Vimpat als Zusatztherapie in der empfohlenen Dosierung (200 mg/Tag, 400 mg/Tag) wurde in 3 multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit zwölfwöchiger Erhaltungsphase untersucht. Vimpat 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). Es liegen keine hinreichenden Daten zum Absetzen der gleichzeitig angewendeten Antiepileptika vor, um so eine Monotherapie mit Lacosamid zu erreichen.
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.

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 C_{max} etwa 0,5 – 4 Stunden nach der Einnahme. Vimpat Tabletten und Sirup zum Einnehmen sind bioäquivalent. 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 unverändert oder als 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 des unveränderten Wirkstoffs 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%. C_{max} 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 AUC_{norm}). 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).

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 bis 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 Hepato-

zyten, 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Hyprolose (5,0 – 16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14, 56 und 168 Filmtabletten in PVC/PVDC-Blisterpackungen, mit Aluminiumfolie versiegelt.
Packungen mit 56 x 1 Tablette in perforierten PVC/PVDC-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen, mit Aluminiumfolie versiegelt.
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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgien

8. Zulassungsnummer

EU/1/08/470/004-006, 021

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. August 2008 / 31. Juli 2013

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.