ビムパット錠50mg、同錠100mg、同ドライシロップ10%、同点滴静注100mg、同点滴静注200mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び海外での開発の経緯については、M 2.5.1 項に記載した。「てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」に関する開発の経緯を図 1-1 に示した。

1.1 本邦におけるラコサミドの承認取得情報

ラコサミド（LCM）錠は、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）の併用療法に用いる治療薬として 2016 年 7 月に承認を取得後、2017 年 8 月に成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法の効能・効果で承認を取得した。その後、2019 年 1 月 8 日に、錠剤における小児用量追加（4 歳以上）、剤型追加（ドライシロップ剤）及び「一時的に経口投与ができない患者の代替療法」として注射剤による部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する承認も取得した。また、2020 年 1 月に注射剤の追加剤型であるビムパット点滴静注 100 mg の承認も 200 mg と同じ効能・効果及び用法・用量にて取得した。

本邦における LCM の承認取得状況を表 1-1 に示した。なお、欧州連合と米国における承認取得状況は M 2.5.1 項に記載した。

表 1-1　本邦における LCM の承認取得状況

項目	内容
販売名	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
効能・効果	【ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 【ビムパット点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
用法・用量	【ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【ビムパットドライシロップ 10%】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg（ドライシロップとして 1g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg（ドライシロップとして 2g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg（ドライシロップとして 4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけ

表 1-1　本邦におけるラコサミド LCM の承認取得状況（続き）

項目	内容
用法・用量（続き）	て 1 日用量として 100mg（ドライシロップとして 1g）以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg（ドライシロップとして 60mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg（ドライシロップとして 120mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg（ドライシロップとして 80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【ビムパット点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg】 ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。 ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 成人：成人では 1 日最高投与量は 400mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行う。 小児：4 歳以上の小児のうち体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。
本邦における承認取得状況	初回承認；錠 50 mg・錠 100 mg：2016 年 7 月 4 日 適応拡大 （単剤療法）；錠 50 mg・錠 100 mg：2017 年 8 月 25 日 適応拡大（小児用法・用量追加）；錠 50 mg・錠 100 mg：2019 年 1 月 8 日 新投与経路製剤；点滴静注 200 mg：2019 年 1 月 8 日 剤型追加；ドライシロップ 10%：2019 年 1 月 8 日 剤型追加；点滴静注 100 mg：2020 年 1 月 27 日
再審査期間	2024 年 7 月 3 日まで（ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%） 2025 年 1 月 7 日まで（ビムパット点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg）

1.2　本邦における強直間代発作に対するラコサミドの開発の経緯

本承認申請は、既承認の LCM 経口製剤及び注射剤に対して、成人及び小児を対象に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果を取得することを目的としている。国内の臨床開発の経緯を以下に示した。

1.2.1　本邦での強直間代発作を有するてんかん患者の背景及び現状、ラコサミドの臨床的位置づけ

M 2.5.1 項に記載した。

1.2.2　強直間代発作に対する併用療法の開発計画に関する治験相談

「強直間代発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法」の効能承認取得に関する開発戦略について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品対面助言［[redacted]、区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］を実施した。以下に主な機構の見解を記載する。

[redacted]は可能と考える。

[redacted]と考える。[redacted]となることに留意すること。

[redacted]があることに留意すること。

[redacted]やむを得ないと考える。

[redacted]があると考える。[redacted]が適切と考える。

[redacted]と考える。[redacted]、配

慮すること。

[redacted]が適切と考える。

[redacted]やむを得ないと考える。

[redacted]と考える。[redacted]

[redacted]についても留意すること。

[redacted]があると考える。

申請者は機構の意見を踏まえた上で国際共同治験（SP0982 試験及び EP0012 試験）へ参加した。

1.2.3　本邦での承認申請に用いる臨床データパッケージ

臨床データパッケージは M 2.5.1 項に記載した。本邦での臨床データパッケージは欧州連合と米国と同様に、コントロールが不十分な強直間代発作を有するてんかん患者での安全性の検討を目的として米国で実施された臨床試験［SP0961 試験及び SP0962 試験（参考資料）］及び日本人患者も組み入れた有効性及び安全性を検討した国際共同試験［SP0982 試験及び EP0012 試験（評価資料）］を提出する。本承認申請の概要は M 2.5.1 項に記載し、表 1-2 に示した。

表 1-2　本承認申請の概要

項目	内容
販売名	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品
効能・効果	【ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%】 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

表 1-2　本承認申請の概要（続き）

項目	内容
効能・効果 （続き）	【ビムパット点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 （下線部追加）
用法・用量	変更なし（強直間代発作における用法・用量は、部分発作と同一用法・用量）

項目			[redacted]
臨床試験	第II相試験 （海外）	SP0961試験（外国人）	
	第II相試験 （海外）	SP0962試験（外国人）	
	第III相試験 （国際共同）	SP0982試験（外国人、日本人）	
	第III相試験 （国際共同）	EP0012試験（外国人、日本人）	
欧米における 申請・承認時期		欧州連合	
		米　国	
対面助言		医薬品[redacted]相談 （オーファン以外）[redacted]	

◆―◆：試験期間（図中の数字は試験期間の開始月と終了月を示す）

図 1-1　開発の経緯

1. 外国における使用状況等に関する資料

ラコサミドの外国における「強直間代発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法」の効能承認取得に関する状況は、米国において承認申請（2020 年 1 月 17 日）を行い、3 月 27 日に The filing letter"No Filing Review Issues Identified"を受領した。また、EU に対する販売承認申請（MAA）は 2020 年 1 月 14 日に行い、2020 年 2 月 1 日の形式審査終了を経て、現在審査中である。

ラコサミドの外国での承認状況として、欧州連合（EU）及び米国における承認状況の概略を表 1-1 に示した。オーストラリアでは、「成人及び小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法」「成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法」の適応を取得している。カナダでは、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」「成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法」の適応を取得している。

また、外国におけるラコサミドの添付文書に関する情報として、EU における製品特性概要（Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液の製品特性概要のみを添付）の原文及び和訳を 1.1 項に、米国における添付文書の原文及び和訳を 1.2 項に、企業中核データシート（CCDS）を 1.3 項に示した。

2020 年 9 月現在、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」は世界 60 以上の国又は地域で、「成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法」は世界 40 以上の国又は地域で、「小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法」は世界 30 以上の国又は地域で承認されている。

ラコサミドの剤形及び含量規格は、フィルムコート錠（50、100、150 及び 200 mg 錠）、経口液／シロップ（10 mg/mL）、ドライシロップ 10%、点滴静注液（200 mg/20 mL）があり、承認されている剤形及び含量規格は国又は地域ごとに異なる。

表 1-1　欧州連合（EU）及び米国における承認状況の概略

（2020 年 9 月現在）

地域	販売名	効能･効果	用法・用量	剤形・含量 （初回承認年月）
欧州連合	Vimpat	成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）の単剤療法及び併用療法	単剤療法 （成人並びに体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し [a]、1 週間後に初期治療用量の 200 mg/日に増量する。医師の判断に基づき、200 mg/日で開始してもよい。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、最大推奨用量 600 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児及び青年） 2 mg/kg/日から投与開始し、1 週間後に初期治療用量の 4 mg/kg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、維持用量は 1 週間につき 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。用量は本剤に対する適切な反応が得られるまで徐々に増量すること。最大推奨用量は体重 40 kg 未満の小児は 12 mg/kg/日まで、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児は 10 mg/kg/日までとする。	フィルムコート錠 50 mg 錠 100 mg 錠 150 mg 錠 200 mg 錠 （2008 年 8 月） 10 mg/mL シロップ （2008 年 8 月） 点滴静注液 [b] 200 mg / 20 mL （2008 年 8 月）
			併用療法 （成人並びに体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し [a]、1 週間後に初期治療用量の 200 mg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、最大推奨用量 400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児及び青年） 2 mg/kg/日から投与開始し、1 週間後に初期治療用量の 4 mg/kg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、維持用量は 1 週間につき 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。用量は本剤に対する適切な反応が得られるまで徐々に増量すること。最大推奨用量は、体重 20 kg 未満の小児は成人と比較してクリアランスが大きいため 12 mg/kg/日までとする。また、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児は、10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児は 8 mg/kg/日までとする。	

地域	販売名	効能･効果	用法・用量	剤形・含量 （初回承認年月）
米国	VIMPAT	4 歳以上のてんかん患者における部分発作の単剤療法及び併用療法	<u>単剤療法</u> （成人） 200 mg/日から投与開始し [a]、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 300～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 300～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児） 2 mg/kg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量まで増量。推奨維持用量は体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児は 4～8 mg/kg/日、体重 11 kg 以上 30 kg 未満の小児は 6～12 mg/kg/日とする。 <u>併用療法</u> （成人） 100 mg/日から投与開始し [a]、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 200～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 200～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児） 2 mg/kg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量まで増量。推奨維持用量は体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児は 4～8 mg/kg/日、体重 11 kg 以上 30 kg 未満の小児は 6～12 mg/kg/日とする。	フィルムコート錠 50 mg 錠 100 mg 錠 150 mg 錠 200 mg 錠 （2008 年 10 月） 10 mg/mL 経口液 （2010 年 4 月） 点滴静注液 [c] 200 mg / 20 mL （2008 年 10 月）

a) 初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与することも可能
b) 点滴静注液は、経口投与が困難な場合に短期的に代替製剤として使用される。投与方法は、「経口投与と同じ用法・用量で 15～60 分間かけて静脈内へ注入すること」とされている。経口投与から静脈内投与、又はその逆への切替えも適切な用量への検討なしに行うことができるが、1 日用量及び投与回数は維持すること
c) 点滴静注液は、経口投与が困難な場合に短期的に代替製剤として成人患者のみに使用される。経口投与と同じ投与方法で静脈内投与する。推奨静注時間は 30～60 分間であるが、15 分の急速投与も可能

1.1 EUにおける製品特性概要の原文及び和訳

1.1.1 EUにおける製品特性概要　原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Vimpat 100 mg film-coated tablets
Vimpat 150 mg film-coated tablets
Vimpat 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Vimpat 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 50 mg lacosamide.

Vimpat 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 100 mg lacosamide.

Vimpat 150 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

Vimpat 200 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Pinkish, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 10.4 mm x 4.9 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘50’ on the other side.

Vimpat 100 mg film-coated tablets
Dark yellow, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 13.2 mm x 6.1 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘100’ on the other side.

Vimpat 150 mg film-coated tablets
Salmon, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 15.1 mm x 7.0 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘150’ on the other side.

Vimpat 200 mg film-coated tablets
Blue, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 16.6 mm x 7.8 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘200’ on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vimpat is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Lacosamide must be taken twice a day (usually once in the morning and once in the evening). Lacosamide may be taken with or without food.
If a dose is missed, the patient should be instructed to take the missed dose immediately, and then to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. If the patient notices the missed dose within 6 hours of the next one, he/she should be instructed to wait to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. Patients should not take a double dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults

The following table summarises the recommended posology for adolescents and children weighing 50 kg or more, and for adults. More details are provided in the table below.

	Monotherapy	Adjunctive therapy
Starting dose	100 mg/day or 200 mg/day	100 mg/day
Single loading dose (if applicable)	200 mg	200 mg
Titration (incremental steps)	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals
Maximum recommended dose	up to 600 mg/day	up to 400 mg/day

Monotherapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Lacosamide can also be initiated at the dose of 100 mg twice a day based on the physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 300 mg twice a day (600 mg/day).
In patients having reached a dose greater than 400 mg/day and who need an additional antiepileptic medicinal product, the posology that is recommended for adjunctive therapy below should be followed.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 400 mg (200 mg twice a day).

Initiation of lacosamide treatment with a loading dose
Lacosamide treatment may also be initiated with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by a 100 mg twice a day (200 mg/day) maintenance dose regimen. Subsequent dose adjustments should be performed according to individual response and tolerability as described above. A loading dose may be initiated in patients in situations when the physician determines that rapid attainment of lacosamide steady state plasma concentration and therapeutic effect is warranted. It should be administered under medical supervision with consideration of the potential for increased incidence of serious cardiac arrhythmia and central nervous system adverse reactions (see section 4.8). Administration of a loading dose has not been studied in acute conditions such as status epilepticus.

Discontinuation
In accordance with current clinical practice, if lacosamide has to be discontinued, it is recommended this be done gradually (e.g. taper the daily dose by 200 mg/week).
In patients who develop serious cardiac arrhythmia, clinical benefit/risk assessment should be performed and if needed lacosamide should be discontinued.

Special populations

Elderly (over 65 years of age)
No dose reduction is necessary in elderly patients. Age associated decreased renal clearance with an increase in AUC levels should be considered in elderly patients (see following paragraph 'renal impairment' and section 5.2). There is limited clinical data in the elderly patients with epilepsy, particularly at doses greater than 400 mg/day (see sections 4.4, 4.8, and 5.1).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in mildly and moderately renally impaired adult and paediatric patients (CL_{CR} > 30 ml/min). In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with mild or moderate renal impairment a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) or with end-stage renal disease, a maximum dose of 250 mg/day is recommended and the dose titration should be performed with caution. If a loading dose is indicated, an initial dose of 100 mg followed by a 50 mg twice daily regimen for the first week should be used. In paediatric patients weighing less than 50 kg with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25 % of the maximum dose is recommended. For all patients requiring haemodialysis a supplement of up to 50 % of the divided daily dose directly after the end of haemodialysis is recommended. Treatment of patients with end-stage renal disease should be made with caution as there is little clinical experience and accumulation of a metabolite (with no known pharmacological activity).

Hepatic impairment
A maximum dose of 300 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with mild to moderate hepatic impairment.
The dose titration in these patients should be performed with caution considering co-existing renal impairment. In adolescents and adults weighing 50 kg or more, a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. Based on data in adults, in paediatric patients weighing less than 50 kg with mild to moderate hepatic impairment, a reduction of 25 % of the maximum dose should be applied. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severely hepatic impaired patients (see section 5.2). Lacosamide should be administered to adult and paediatric patients with severe hepatic impairment only when the expected therapeutic benefits are anticipated to outweigh the possible risks. The dose may need to be adjusted while carefully observing disease activity and potential side effects in the patient.

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate formulation and strength according to weight and dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more
Dosage in adolescents and children weighing 50 kg or more is the same as in adults (see above).

Children (from 4 years of age) and adolescents weighing less than 50 kg
The dose is determined based on body weight. It is therefore recommended to initiate treatment with the syrup and switch to tablets, if desired.

Monotherapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.

Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually increased until the optimum response is obtained. In children weighing less than 40 kg, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 40 to under 50 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended.

The following table summarises the recommended posology in monotherapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 40 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 40 kg to < 50 kg	up to 10 mg/kg/day

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually adjusted until the optimum response is obtained. In children weighing less than 20 kg, due to an increased clearance compared to adults, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 20 to under 30 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended and in children weighing from 30 to under 50 kg, a maximum dose of 8 mg/kg/day is recommended, although in open-label studies (see sections 4.8 and 5.2), a dose up to 12 mg/kg/day has been used by a small number of these children.

The following table summarises the recommended posology in adjunctive therapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 20 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 20 kg to < 30 kg	up to 10 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 30 kg to < 50 kg	up to 8 mg/kg/day

Loading dose
Administration of a loading dose has not been studied in children. Use of a loading dose is not recommended in adolescents and children weighing less than 50 kg.

Children less than 4 years
The safety and efficacy of lacosamide in children aged below 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Lacosamide film-coated tablets are for oral use. Lacosamide may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known second- or third-degree atrioventricular (AV) block.

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for lacosamide.
Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge (see section 4.8).

Cardiac rhythm and conduction

Dose-related prolongations in PR interval with lacosamide have been observed in clinical studies. Lacosamide should be used with caution in patients with underlying proarrhythmic conditions such as patients with known cardiac conduction problems or severe cardiac disease (e.g. myocardial ischaemia/infarction, heart failure, structural heart disease or cardiac sodium channelopathies) or patients treated with medicinal products affecting cardiac conduction, including antiarrhythmics and sodium channel blocking antiepileptic medicinal products (see section 4.5), as well as in elderly patients.
In these patients it should be considered to perform an ECG before a lacosamide dose increase above 400 mg/day and after lacosamide is titrated to steady-state.

In the placebo-controlled trials of lacosamide in epilepsy patients, atrial fibrillation or flutter were not reported; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

In post-marketing experience, AV block (including second degree or higher AV block) has been reported. In patients with proarrhythmic conditions, ventricular tachyarrhythmia has been reported. In rare cases, these events have led to asystole, cardiac arrest and death in patients with underlying proarrhythmic conditions.

Patients should be made aware of the symptoms of cardiac arrhythmia (e.g. slow, rapid or irregular pulse, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting). Patients should be counselled to seek immediate medical advice if these symptoms occur.

Dizziness

Treatment with lacosamide has been associated with dizziness which could increase the occurrence of accidental injury or falls. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicine (see section 4.8).

Potential for electro-clinical worsening in specific paediatric epilepsy syndromes

The safety and efficacy of lacosamide in paediatric patients with epilepsy syndromes in which focal and generalised seizures may coexist have not been determined.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Lacosamide should be used with caution in patients treated with medicinal products known to be associated with PR prolongation (including sodium channel blocking antiepileptic medicinal products) and in patients treated with antiarrhythmics. However, subgroup analysis in clinical trials did not identify an increased magnitude of PR prolongation in patients with concomitant administration of carbamazepine or lamotrigine.

In vitro data

Data generally suggest that lacosamide has a low interaction potential. *In vitro* studies indicate that the enzymes CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C9 are not induced and that CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP2E1 are not inhibited by lacosamide at plasma concentrations observed in clinical trials. An *in vitro* study indicated that lacosamide is not transported by P-glycoprotein in the intestine. *In vitro* data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite.

In vivo data

Lacosamide does not inhibit or induce CYP2C19 and CYP3A4 to a clinically relevant extent. Lacosamide did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4, lacosamide given 200 mg twice a day), but C_{max} of midazolam was slightly increased (30 %). Lacosamide did not affect the pharmacokinetics of omeprazole (metabolised by CYP2C19 and CYP3A4, lacosamide given 300 mg twice a day).
The CYP2C19 inhibitor omeprazole (40 mg once daily) did not give rise to a clinically significant change in lacosamide exposure. Thus, moderate inhibitors of CYP2C19 are unlikely to affect systemic lacosamide exposure to a clinically relevant extent.
Caution is recommended in concomitant treatment with strong inhibitors of CYP2C9 (e.g. fluconazole) and CYP3A4 (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin), which may lead to increased systemic exposure of lacosamide. Such interactions have not been established *in vivo,* but are possible based on *in vitro* data.

Strong enzyme inducers such as rifampicin or St John’s wort (Hypericum perforatum) may moderately reduce the systemic exposure of lacosamide. Therefore, starting or ending treatment with these enzyme inducers should be done with caution.

Antiepileptic medicinal products

In interaction trials lacosamide did not significantly affect the plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid. Lacosamide plasma concentrations were not affected by carbamazepine and by valproic acid. Population pharmacokinetic analyses in different age groups estimated that concomitant treatment with other antiepileptic medicinal products known to be enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, in various doses) decreased the overall systemic exposure of lacosamide by 25 % in adults and 17 % in paediatric patients.

Oral contraceptives

In an interaction trial there was no clinically relevant interaction between lacosamide and the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel. Progesterone concentrations were not affected when the medicinal products were co-administered.

Others

Interaction trials showed that lacosamide had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. There was no clinically relevant interaction between lacosamide and metformin.
Co-administration of warfarin with lacosamide does not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.
Although no pharmacokinetic data on the interaction of lacosamide with alcohol are available, a pharmacodynamic effect cannot be excluded.
Lacosamide has a low protein binding of less than 15 %. Therefore, clinically relevant interactions with other medicinal products through competition for protein binding sites are considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all antiepileptic medicinal products, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy, however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.
Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

Risk related to lacosamide
There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). If women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated.

Breastfeeding

It is unknown whether lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Animal studies have shown excretion of lacosamide in breast milk. For precautionary measures, breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide.

Fertility

No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision.
Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials in adjunctive therapy in 1,308 patients with partial-onset seizures, a total of 61.9 % of patients randomised to lacosamide and 35.2 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) with lacosamide treatment were dizziness, headache, nausea and diplopia. They were usually mild to moderate in intensity. Some were dose-related and could be alleviated by reducing the dose. Incidence and severity of central nervous system (CNS) and gastrointestinal (GI) adverse reactions usually decreased over time.
In all of these controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12.2 % for patients randomised to lacosamide and 1.6 % for patients randomised to placebo. The most common adverse reaction resulting in discontinuation of lacosamide therapy was dizziness.
Incidence of CNS adverse reactions such as dizziness may be higher after a loading dose.

Based on the analysis of data from a non-inferiority monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine controlled release (CR), the most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) for lacosamide were headache and dizziness. The discontinuation rate due to adverse reactions was 10.6 % for patients treated with lacosamide and 15.6 % for patients treated with carbamazepine CR.

Tabulated list of adverse reactions

The table below shows the frequencies of adverse reactions which have been reported in clinical trials and post-marketing experience. The frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) and not known (frequency cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic disorders				Agranulocytosis(1)
Immune system disorders			Drug hypersensitivity(1)	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (1,2)
Psychiatric disorders		Depression Confusional state Insomnia(1)	Aggression Agitation(1) Euphoric mood(1) Psychotic disorder(1) Suicide attempt (1) Suicidal ideation Hallucination (1)	
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Balance disorder Memory impairment Cognitive disorder Somnolence Tremor Nystagmus Hypoesthesia Dysarthria Disturbance in attention Paraesthesia	Syncope(2) Coordination abnormal	Convulsion(3)
Eye disorders	Diplopia	Vision blurred		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo Tinnitus		
Cardiac disorders			Atrioventricular block(1,2) Bradycardia(1,2) Atrial Fibrillation (1,2) Atrial Flutter (1,2)	Ventricular tachyarrhythmia (1)
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Constipation Flatulence Dyspepsia Dry mouth Diarrhoea		

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal(2) Hepatic enzyme increased (> 2x ULN) (1)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash(1)	Angioedema(1) Urticaria(1)	Stevens-Johnson syndrome(1) Toxic epidermal necrolysis(1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms		
General disorders and administration site conditions		Gait disturbance Asthenia Fatigue Irritability Feeling drunk		
Injury, poisoning and procedural complications		Fall Skin laceration Contusion		

(1) Adverse reactions reported in post marketing experience.
(2) See Description of selected adverse reactions.
(3) Reported in open-label studies.

Description of selected adverse reactions

The use of lacosamide is associated with dose-related increase in the PR interval. Adverse reactions associated with PR interval prolongation (e.g. atrioventricular block, syncope, bradycardia) may occur. In adjunctive clinical trials in epilepsy patients, the incidence rate of reported first-degree AV Block is uncommon, 0.7 %, 0 %, 0.5 % and 0 % for lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg or placebo, respectively. No second- or higher degree AV Block was seen in these studies. However, cases with second- and third-degree AV Block associated with lacosamide treatment have been reported in post-marketing experience. In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, the extent of increase in PR interval was comparable between lacosamide and carbamazepine.
The incidence rate for syncope reported in pooled adjunctive therapy clinical trials is uncommon and did not differ between lacosamide (n=944) treated epilepsy patients (0.1 %) and placebo (n=364) treated epilepsy patients (0.3 %). In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, syncope was reported in 7/444 (1.6 %) lacosamide patients and in 1/442 (0.2 %) carbamazepine CR patients.
Atrial fibrillation or flutter were not reported in short term clinical trials; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

Laboratory abnormalities
Abnormalities in liver function tests have been observed in placebo-controlled trials with lacosamide in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant antiepileptic medicinal products. Elevations of ALT to ≥ 3x ULN occurred in 0.7 % (7/935) of Vimpat patients and 0 % (0/356) of placebo patients.

Multiorgan hypersensitivity reactions
Multiorgan hypersensitivity reactions (also known as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) have been reported in patients treated with some antiepileptic medicinal products. These reactions are variable in expression, but typically present with fever and rash and can be associated with involvement of different organ systems. If multiorgan hypersensitivity reaction is suspected, lacosamide should be discontinued.

Paediatric population

The safety profile of lacosamide in placebo-controlled (see study details in section 5.1) and in open-label studies (n=408) in adjunctive therapy in children from 4 years of age was consistent with the safety profile observed in adults although the frequency of some adverse reactions (somnolence, vomiting and convulsion) was increased and additional adverse reactions (nasopharyngitis, pyrexia, pharyngitis, decreased appetite, lethargy and abnormal behaviour) have been reported in paediatric patients: nasopharyngitis (15.7 %), vomiting (14.7 %), somnolence (14.0 %), dizziness (13.5 %), pyrexia (13.0 %), convulsion (7.8 %), decreased appetite (5.9 %), pharyngitis (4.7 %), lethargy (2.7 %) and abnormal behaviour (1.7 %).
A total of 67.8 % of patients randomised to lacosamide and 58.1 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction.
Behavioural, cognition and emotional functioning were measured by the questionnaires Achenbach CBCL and BRIEF that were applied at baseline and throughout the studies and where mainly stable during the course of the trials.

Elderly population

In the monotherapy study comparing lacosamide to carbamazepine CR, the types of adverse reactions related to lacosamide in elderly patients (≥ 65 years of age) appear to be similar to that observed in patients less than 65 years of age. However, a higher incidence (≥ 5 % difference) of fall, diarrhoea and tremor has been reported in elderly patients compared to younger adult patients. The most frequent cardiac-related adverse reaction reported in elderly compared to the younger adult population was first-degree AV block. This was reported with lacosamide in 4.8 % (3/62) in elderly patients versus 1.6 % (6/382) in younger adult patients. The discontinuation rate due to adverse events observed with lacosamide was 21.0 % (13/62) in elderly patients versus 9.2 % (35/382) in younger adult patients. These differences between elderly and younger adult patients were similar to those observed in the active comparator group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an accidental or intentional overdose of lacosamide are primarily associated with CNS and gastrointestinal system.

- The types of adverse reactions experienced by patients exposed to doses above 400 mg up to 800 mg were not clinically different from those of patients administered recommended doses of lacosamide.
- Reactions reported after an intake of more than 800 mg are dizziness, nausea, vomiting, seizures (generalised tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, shock and coma have also been observed. Fatalities have been reported in patients following an intake of acute single overdose of several grams of lacosamide.

Management

There is no specific antidote for overdose with lacosamide. Treatment of lacosamide overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX18

Mechanism of action

The active substance, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) is a functionalised amino acid.
The precise mechanism by which lacosamide exerts its antiepileptic effect in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes.

Pharmacodynamic effects

Lacosamide protected against seizures in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures and delayed kindling development.
In non-clinical experiments lacosamide in combination with levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate or gabapentin showed synergistic or additive anticonvulsant effects.

Clinical efficacy and safety
Adult population

Monotherapy
Efficacy of lacosamide as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine CR in 886 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial-onset seizures with or without secondary generalisation. The patients were randomised to carbamazepine CR or lacosamide, provided as tablets, in a 1:1 ratio. The dose was based on dose-response and ranged from 400 to 1,200 mg/day for carbamazepine CR and from 200 to 600 mg/day for lacosamide. The duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.
The estimated 6-month seizure freedom rates were 89.8 % for lacosamide-treated patients and 91.1 % for carbamazepine CR treated patients using the Kaplan-Meier survival analysis method. The adjusted absolute difference between treatments was -1.3 % (95 % CI: -5.5, 2.8). The Kaplan-Meier estimates of 12-month seizure freedom rates were 77.8 % for lacosamide-treated patients and 82.7 % for carbamazepine CR treated patients.
The 6-month seizure freedom rates in elderly patients of 65 and above (62 patients in lacosamide, 57 patients in carbamazepine CR) were similar between both treatment groups. The rates were also similar to those observed in the overall population. In the elderly population, the maintenance lacosamide dose was 200 mg/day in 55 patients (88.7 %), 400 mg/day in 6 patients (9.7 %) and the dose was escalated to over 400 mg/day in 1 patient (1.6 %).

Conversion to monotherapy
The efficacy and safety of lacosamide in conversion to monotherapy has been assessed in a historical-controlled, multicentre, double-blind, randomised trial. In this study, 425 patients aged 16 to 70 years with uncontrolled partial-onset seizures taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic medicinal products were randomised to be converted to lacosamide monotherapy (either 400 mg/day or 300 mg/day in a 3:1 ratio). In treated patients who completed titration and started withdrawing antiepileptic medicinal products (284 and 99 respectively), monotherapy was maintained in 71.5 % and 70.7 % of patients respectively for 57-105 days (median 71 days), over the targeted observation period of 70 days.

Adjunctive therapy
The efficacy of lacosamide as adjunctive therapy at recommended doses (200 mg/day, 400 mg/day) was established in 3 multicenter, randomised, placebo-controlled clinical trials with a 12-week maintenance period. Lacosamide 600 mg/day was also shown to be effective in controlled adjunctive

therapy trials, although the efficacy was similar to 400 mg/day and patients were less likely to tolerate this dose because of CNS- and gastrointestinal-related adverse reactions. Thus, the 600 mg/day dose is not recommended. The maximum recommended dose is 400 mg/day. These trials, involving 1,308 patients with a history of an average of 23 years of partial-onset seizures, were designed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide when administered concomitantly with 1-3 antiepileptic medicinal products in patients with uncontrolled partial-onset seizures with or without secondary generalisation. Overall the proportion of subjects with a 50 % reduction in seizure frequency was 23 %, 34 %, and 40 % for placebo, lacosamide 200 mg/day and lacosamide 400 mg/day.

The pharmacokinetics and safety of a single loading dose of intravenous lacosamide were determined in a multicenter, open-label study designed to assess the safety and tolerability of rapid initiation of lacosamide using a single intravenous loading dose (including 200 mg) followed by twice daily oral dosing (equivalent to the intravenous dose) as adjunctive therapy in adult subjects 16 to 60 years of age with partial-onset seizures.

Paediatric population

Partial-onset seizures have a similar clinical expression in children from 4 years of age and in adults. The efficacy of lacosamide in children aged 4 years and older has been extrapolated from data of adolescents and adults with partial-onset seizures, for whom a similar response was expected provided the paediatric dose adaptations are established (see section 4.2) and safety has been demonstrated (see section 4.8).
The efficacy supported by the extrapolation principle stated above was confirmed by a double-blind, randomised, placebo-controlled study. The study consisted of an 8-week baseline period followed by a 6-week titration period. Eligible patients on a stable dose regimen of 1 to ≤ 3 antiepileptic medicinal products, who still experienced at least 2 partial-onset seizures during the 4 weeks prior to screening with seizure-free phase no longer than 21 days in the 8-week period prior to entry into the baseline period, were randomised to receive either placebo (n=172) or lacosamide (n=171).
Dosing was initiated at a dose of 2 mg/kg/day in subjects weighing less than 50 kg or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more in 2 divided doses. During the titration period, lacosamide doses were adjusted in 1or 2 mg/kg/day increments in subjects weighing less than 50 kg or 50 or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more at weekly intervals to achieve the target maintenance period dose range.
Subjects must have achieved the minimum target dose for their body weight category for the final 3 days of the titration period to be eligible for entry into the 10-week maintenance period. Subjects were to remain on stable lacosamide dose throughout the maintenance period or were withdrawn and entered in the blinded taper period.
Statistically significant (p=0.0003) and clinically relevant reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was observed between the lacosamide and the placebo group. The percent reduction over placebo based on analysis of covariance was 31.72 % (95 % CI: 16.342, 44.277).
Overall, the proportion of subjects with at least a 50 % reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was 52.9 % in the lacosamide group compared with 33.3 % in the placebo group.
The quality of life assessed by the Pediatric Quality of Life Inventory indicated that subjects in both lacosamide and placebo groups had a similar and stable health-related quality of life during the entire treatment period.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lacosamide is rapidly and completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of lacosamide tablets is approximately 100 %. Following oral administration, the plasma concentration of unchanged lacosamide increases rapidly and reaches C_{max} about 0.5 to 4 hours post-dose. Vimpat tablets and oral syrup are bioequivalent. Food does not affect the rate and extent of absorption.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg. Lacosamide is less than 15 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

95 % of the dose is excreted in the urine as lacosamide and metabolites. The metabolism of lacosamide has not been completely characterised.
The major compounds excreted in urine are unchanged lacosamide (approximately 40 % of the dose) and its O-desmethyl metabolite less than 30 %.
A polar fraction proposed to be serine derivatives accounted for approximately 20 % in urine, but was detected only in small amounts (0-2 %) in human plasma of some subjects. Small amounts (0.5-2 %) of additional metabolites were found in the urine.
In vitro data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite but the main contributing isoenzyme has not been confirmed *in vivo*. No clinically relevant difference in lacosamide exposure was observed comparing its pharmacokinetics in extensive metabolisers (EMs, with a functional CYP2C19) and poor metabolisers (PMs, lacking a functional CYP2C19). Furthermore an interaction trial with omeprazole (CYP2C19-inhibitor) demonstrated no clinically relevant changes in lacosamide plasma concentrations indicating that the importance of this pathway is minor. The plasma concentration of O-desmethyl-lacosamide is approximately 15 % of the concentration of lacosamide in plasma. This major metabolite has no known pharmacological activity.

Elimination

Lacosamide is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation. After oral and intravenous administration of radiolabeled lacosamide, approximately 95 % of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5 % in the faeces. The elimination half-life of lacosamide is approximately 13 hours. The pharmacokinetics is dose-proportional and constant over time, with low intra- and inter-subject variability. Following twice daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved after a 3 day period. The plasma concentration increases with an accumulation factor of approximately 2.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to 100 mg twice daily oral administration.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.

Renal impairment
The AUC of lacosamide was increased by approximately 30 % in mildly and moderately and 60 % in severely renal impaired patients and patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis compared to healthy subjects, whereas C_{max} was unaffected.
Lacosamide is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, AUC of lacosamide is reduced by approximately 50 %. Therefore, dosage supplementation following haemodialysis is recommended (see section 4.2). The exposure of the O-desmethyl metabolite was several-fold increased in patients with moderate and severe renal impairment. In absence of haemodialysis in patients with end-stage renal disease, the levels were increased and continuously rising during the 24-hour sampling. It is unknown whether the increased metabolite exposure in end-stage renal disease subjects could give rise to adverse effects but no pharmacological activity of the metabolite has been identified.

Hepatic impairment

Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50 % higher AUC_{norm}). The higher exposure was partly due to a reduced renal function in the studied subjects. The decrease in non-renal clearance in the patients of the study was estimated to give a 20 % increase in the AUC of lacosamide. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly (over 65 years of age)
In a study in elderly men and women including 4 patients > 75 years of age, AUC was about 30 and 50 % increased compared to young men, respectively. This is partly related to lower body weight. The body weight normalized difference is 26 and 23 %, respectively. An increased variability in exposure was also observed. The renal clearance of lacosamide was only slightly reduced in elderly subjects in this study.
A general dose reduction is not considered to be necessary unless indicated due to reduced renal function (see section 4.2).

Paediatric population
The paediatric pharmacokinetic profile of lacosamide was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in one placebo-controlled randomised study and three open-label studies in 414 children with epilepsy aged 6 months to 17 years. The administered lacosamide doses ranged from 2 to 17.8 mg/kg/day in twice daily intake, with a maximum of 600 mg/day for children weighing 50 kg or more.
The typical plasma clearance was estimated to be 1.04 L/h, 1.32 L/h and 1.86 L/h for children weighing 20 kg, 30 kg and 50 kg respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 1.92 L/h in adults (70 kg body weight).

5.3 Preclinical safety data

In the toxicity studies, the plasma concentrations of lacosamide obtained were similar or only marginally higher than those observed in patients, which leaves low or non-existing margins to human exposure.
A safety pharmacology study with intravenous administration of lacosamide in anesthetised dogs showed transient increases in PR interval and QRS complex duration and decreases in blood pressure most likely due to a cardiodepressant action. These transient changes started in the same concentration range as after maximum recommended clinical dosing. In anesthetised dogs and Cynomolgus monkeys, at intravenous doses of 15-60 mg/kg, slowing of atrial and ventricular conductivity, atrioventricular block and atrioventricular dissociation were seen.
In the repeated dose toxicity studies, mild reversible liver changes were observed in rats starting at about 3 times the clinical exposure. These changes included an increased organ weight, hypertrophy of hepatocytes, increases in serum concentrations of liver enzymes and increases in total cholesterol and triglycerides. Apart from the hypertrophy of hepatocytes, no other histopathologic changes were observed.
In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but an increase in numbers of stillborn pups and pup deaths in the peripartum period, and slightly reduced live litter sizes and pup body weights were observed at maternal toxic doses in rats corresponding to systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, data are insufficient to fully characterise the embryofetotoxic and teratogenic potential of lacosamide.
Studies in rats revealed that lacosamide and/or its metabolites readily crossed the placental barrier.
In juvenile rats and dogs, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult animals. In juvenile rats, a reduced body weight was observed at systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. In juvenile dogs, transient and dose-related CNS clinical signs started to be observed at systemic exposure levels below the expected clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

microcrystalline cellulose
hydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose (low substituted)
silica, colloidal, anhydrous
crospovidone (polyplasdone XL-10 Pharmaceutical Grade)
magnesium stearate

Tablet coat

Vimpat 50 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
red iron oxide (E172)
black iron oxide (E172)
indigo carmine aluminium lake (E132)

Vimpat 100 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
yellow iron oxide (E172)

Vimpat 150 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172)

Vimpat 200 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Vimpat 50 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28, 56 and 168 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Vimpat 100 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28, 56 and 168 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Vimpat 150 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28 and 56 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Multipacks containing 168 (3 packs of 56 tablets) film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Vimpat 200 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28 and 56 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Multipacks containing 168 (3 packs of 56 tablets) film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 August 2008
Date of latest renewal: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Treatment initiation pack (in adolescent and children weighing 50 kg or more and adults only)
Vimpat 50 mg film-coated tablets
Vimpat 100 mg film-coated tablets
Vimpat 150 mg film-coated tablets
Vimpat 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Vimpat 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 50 mg lacosamide.

Vimpat 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 100 mg lacosamide.

Vimpat 150 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

Vimpat 200 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Pinkish, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 10.4 mm x 4.9 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘50’ on the other side.

Vimpat 100 mg film-coated tablets
Dark yellow, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 13.2 mm x 6.1 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘100’ on the other side.

Vimpat 150 mg film-coated tablets
Salmon, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 15.1 mm x 7.0 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘150’ on the other side.

Vimpat 200 mg film-coated tablets
Blue, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 16.6 mm x 7.8 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘200’ on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vimpat is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adolescents and children from 4 years of age weighing 50

kg or more and in adults with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Lacosamide must be taken twice a day (usually once in the morning and once in the evening).
Lacosamide may be taken with or without food.
If a dose is missed, the patient should be instructed to take the missed dose immediately, and then to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. If the patient notices the missed dose within 6 hours of the next one, he/she should be instructed to wait to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. Patients should not take a double dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults

Monotherapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Lacosamide can also be initiated at the dose of 100 mg twice a day based on the physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 300 mg twice a day (600 mg/day).
In patients having reached a dose greater than 400 mg/day and who need an additional antiepileptic medicinal product, the posology that is recommended for adjunctive therapy below should be followed.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 400 mg (200 mg twice a day).

Vimpat treatment initiation pack contains 4 different packages (one for each tablet strength) with 14 tablets each, for the first 2 to 4 weeks of therapy depending on the patient’s response and tolerability. The packages are marked with ‘week 1 (2, 3 or 4)’.
On the first day of treatment the patient starts with Vimpat 50 mg tablets twice a day. During the second week, the patient takes Vimpat 100 mg tablets twice a day.
Depending on response and tolerability, Vimpat 150 mg tablets may be taken twice a day during the third week and Vimpat 200 mg tablets twice a day during the fourth week.

Discontinuation
In accordance with current clinical practice, if lacosamide has to be discontinued, it is recommended this be done gradually (e.g. taper the daily dose by 200 mg/week).
In patients who develop serious cardiac arrhythmia, clinical benefit/risk assessment should be performed and if needed lacosamide should be discontinued.

Special populations

Elderly (over 65 years of age)
No dose reduction is necessary in elderly patients. Age associated decreased renal clearance with an increase in AUC levels should be considered in elderly patients (see following paragraph ‘renal impairment’ and section 5.2). There is limited clinical data in the elderly patients with epilepsy, particularly at doses greater than 400 mg/day (see sections 4.4, 4.8, and 5.1).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in mildly and moderately renally impaired adult and paediatric patients (CL_{CR} > 30 ml/min). A maximum dose of 250 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) or with end-stage renal disease. In paediatric patients weighing less than 50 kg with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25 % of the maximum dose is recommended. For all patients requiring haemodialysis a supplement of up to 50 % of the divided daily dose directly after the end of haemodialysis is recommended. Treatment of patients with end-stage renal disease should be made with caution as there is little clinical experience and accumulation of a metabolite (with no known pharmacological activity). In all patients with renal impairment, the dose titration should be performed with caution (see section 5.2).

Hepatic impairment
A maximum dose of 300 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with mild to moderate hepatic impairment.
The dose titration in these patients should be performed with caution considering co-existing renal impairment. Based on data in adults, in paediatric patients weighing less than 50 kg with mild to moderate hepatic impairment, a reduction of 25 % of the maximum dose should be applied. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severely hepatic impaired patients (see section 5.2). Lacosamide should be administered to adult and paediatric patients with severe hepatic impairment only when the expected therapeutic benefits are anticipated to outweigh the possible risks. The dose may need to be adjusted while carefully observing disease activity and potential side effects in the patient.

Paediatric population

Adolescents and children weighing 50 kg or more
Dosage in adolescents and children weighing 50 kg or more is the same as in adults (see above).

Children (from 4 years of age) and adolescents weighing below 50 kg
This presentation is not suitable for this category of patients.

Children less than 4 years
The safety and efficacy of lacosamide in children aged below 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Lacosamide film-coated tablets are for oral use. Lacosamide may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known second- or third-degree atrioventricular (AV) block.

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for lacosamide.
Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge (see section 4.8).

Cardiac rhythm and conduction

Dose-related prolongations in PR interval with lacosamide have been observed in clinical studies. Lacosamide should be used with caution in patients with underlying proarrhythmic conditions such as patients with known cardiac conduction problems or severe cardiac disease (e.g. myocardial ischaemia/infarction, heart failure, structural heart disease or cardiac sodium channelopathies) or patients treated with medicinal products affecting cardiac conduction, including antiarrhythmics and sodium channel blocking antiepileptic medicinal products (see section 4.5), as well as in elderly patients.
In these patients it should be considered to perform an ECG before a lacosamide dose increase above 400 mg/day and after lacosamide is titrated to steady-state.

In the placebo-controlled trials of lacosamide in epilepsy patients, atrial fibrillation or flutter were not reported; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

In post-marketing experience, AV block (including second degree or higher AV block) has been reported. In patients with proarrhythmic conditions, ventricular tachyarrhythmia has been reported. In rare cases, these events have led to asystole, cardiac arrest and death in patients with underlying proarrhythmic conditions.

Patients should be made aware of the symptoms of cardiac arrhythmia (e.g. slow, rapid or irregular pulse, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting). Patients should be counselled to seek immediate medical advice if these symptoms occur.

Dizziness

Treatment with lacosamide has been associated with dizziness which could increase the occurrence of accidental injury or falls. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicine (see section 4.8).

Potential for electro-clinical worsening in specific paediatric epilepsy syndromes

The safety and efficacy of lacosamide in paediatric patients with epilepsy syndromes in which focal and generalised seizures may coexist have not been determined.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Lacosamide should be used with caution in patients treated with medicinal products known to be associated with PR prolongation (including sodium channel blocking antiepileptic medicinal products) and in patients treated with antiarrhythmics. However, subgroup analysis in clinical trials did not identify an increased magnitude of PR prolongation in patients with concomitant administration of carbamazepine or lamotrigine.

In vitro data

Data generally suggest that lacosamide has a low interaction potential. *In vitro* studies indicate that the enzymes CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C9 are not induced and that CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP2E1 are not inhibited by lacosamide at plasma concentrations observed in clinical trials. An *in vitro* study indicated that lacosamide is not transported by P-glycoprotein in the intestine. *In vitro* data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite.

In vivo data

Lacosamide does not inhibit or induce CYP2C19 and CYP3A4 to a clinically relevant extent.

Lacosamide did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4, lacosamide given 200 mg twice a day) but C_{max} of midazolam was slightly increased (30 %). Lacosamide did not affect the pharmacokinetics of omeprazole (metabolised by CYP2C19 and CYP3A4, lacosamide given 300 mg twice a day).
The CYP2C19 inhibitor omeprazole (40 mg once daily) did not give rise to a clinically significant change in lacosamide exposure. Thus, moderate inhibitors of CYP2C19 are unlikely to affect systemic lacosamide exposure to a clinically relevant extent.
Caution is recommended in concomitant treatment with strong inhibitors of CYP2C9 (e.g. fluconazole) and CYP3A4 (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin), which may lead to increased systemic exposure of lacosamide. Such interactions have not been established *in vivo* but are possible based on *in vitro* data.

Strong enzyme inducers such as rifampicin or St. John's wort (Hypericum perforatum) may moderately reduce the systemic exposure of lacosamide. Therefore, starting or ending treatment with these enzyme inducers should be done with caution.

Antiepileptic medicinal products

In interaction trials lacosamide did not significantly affect the plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid. Lacosamide plasma concentrations were not affected by carbamazepine and by valproic acid. Population pharmacokinetic analyses in different age groups estimated that concomitant treatment with other antiepileptic medicinal products known to be enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, in various doses) decreased the overall systemic exposure of lacosamide by 25 % in adults and 17 % in paediatric patients.

Oral contraceptives

In an interaction trial there was no clinically relevant interaction between lacosamide and the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel. Progesterone concentrations were not affected when the medicinal products were co-administered.

Others

Interaction trials showed that lacosamide had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. There was no clinically relevant interaction between lacosamide and metformin.
Co-administration of warfarin with lacosamide does not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.
Although no pharmacokinetic data on the interaction of lacosamide with alcohol are available, a pharmacodynamic effect cannot be excluded.
Lacosamide has a low protein binding of less than 15 %. Therefore, clinically relevant interactions with other medicinal products through competition for protein binding sites are considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all antiepileptic medicinal products, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy, however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.
Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

Risk related to lacosamide
There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not

indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). If women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated.

Breastfeeding

It is unknown whether lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Animal studies have shown excretion of lacosamide in breast milk. For precautionary measures, breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide.

Fertility

No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision.
Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials in adjunctive therapy in 1,308 patients with partial-onset seizures, a total of 61.9 % of patients randomised to lacosamide and 35.2 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) with lacosamide treatment were dizziness, headache, nausea and diplopia. They were usually mild to moderate in intensity. Some were dose-related and could be alleviated by reducing the dose. Incidence and severity of central nervous system (CNS) and gastrointestinal (GI) adverse reactions usually decreased over time.
In all of these controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12.2 % for patients randomised to lacosamide and 1.6 % for patients randomised to placebo. The most common adverse reaction resulting in discontinuation of lacosamide therapy was dizziness.

Based on the analysis of data from a non-inferiority monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine controlled release (CR), the most frequently reported adverse reactions (≥10%) for lacosamide were headache and dizziness. The discontinuation rate due to adverse reactions was 10.6 % for patients treated with lacosamide and 15.6 % for patients treated with carbamazepine CR.

Tabulated list of adverse reactions

The table below shows the frequencies of adverse reactions which have been reported in clinical trials and post-marketing experience. The frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) and not known (frequency cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic disorders				Agranulocytosis[1]
Immune system disorders			Drug hypersensitivity[1]	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[1,2]
Psychiatric disorders		Depression Confusional state Insomnia[1]	Aggression Agitation[1] Euphoric mood[1] Psychotic disorder[1] Suicide attempt[1] Suicidal ideation Hallucination[1]	
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Balance disorder Memory impairment Cognitive disorder Somnolence Tremor Nystagmus Hypoesthesia Dysarthria Disturbance in attention Paraesthesia	Syncope[2] Coordination abnormal	Convulsion[3]
Eye disorders	Diplopia	Vision blurred		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo Tinnitus		
Cardiac disorders			Atrioventricular block[1,2] Bradycardia[1,2] Atrial Fibrillation[1,2] Atrial Flutter[1,2]	Ventricular tachyarrhythmia[1]
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Constipation Flatulence Dyspepsia Dry mouth Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal[2] Hepatic enzyme increased (> 2x ULN)[1]	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash[1]	Angioedema[1] Urticaria[1]	Stevens-Johnson syndrome[1] Toxic epidermal necrolysis[1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms		

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
General disorders and administration site conditions		Gait disturbance Asthenia Fatigue Irritability Feeling drunk		
Injury, poisoning and procedural complications		Fall Skin laceration Contusion		

(1) Adverse reactions reported in post marketing experience.
(2) See Description of selected adverse reactions.
(3) Reported in open-label studies.

Description of selected adverse reactions

The use of lacosamide is associated with dose-related increase in the PR interval. Adverse reactions associated with PR interval prolongation (e.g. atrioventricular block, syncope, bradycardia) may occur. In adjunctive clinical trials in epilepsy patients, the incidence rate of reported first-degree AV Block is uncommon, 0.7 %, 0 %, 0.5 % and 0 % for lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg or placebo, respectively. No second- or higher degree AV Block was seen in these studies. However, cases with second- and third-degree AV Block associated with lacosamide treatment have been reported in post-marketing experience. In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, the extent of increase in PR interval was comparable between lacosamide and carbamazepine.
The incidence rate for syncope reported in pooled adjunctive therapy clinical trials is uncommon and did not differ between lacosamide (n=944) treated epilepsy patients (0.1 %) and placebo (n=364) treated epilepsy patients (0.3 %). In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, syncope was reported in 7/444 (1.6 %) lacosamide patients and in 1/442 (0.2 %) carbamazepine CR patients.
Atrial fibrillation or flutter were not reported in short term clinical trials; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

Laboratory abnormalities
Abnormalities in liver function tests have been observed in placebo-controlled trials with lacosamide in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant antiepileptic medicinal products. Elevations of ALT to ≥ 3x ULN occurred in 0.7 % (7/935) of Vimpat patients and 0 % (0/356) of placebo patients.

Multiorgan hypersensitivity reactions
Multiorgan hypersensitivity reactions (also known as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) have been reported in patients treated with some antiepileptic medicinal products. These reactions are variable in expression but typically present with fever and rash and can be associated with involvement of different organ systems. If multiorgan hypersensitivity reaction is suspected, lacosamide should be discontinued.

Paediatric population

The safety profile of lacosamide in placebo-controlled (see study details in section 5.1) and in open-label studies (n=408) in adjunctive therapy in children from 4 years of age was consistent with the safety profile observed in adults although the frequency of some adverse reactions (somnolence, vomiting and convulsion) was increased and additional adverse reactions (nasopharyngitis, pyrexia, pharyngitis, decreased appetite, lethargy and abnormal behaviour) have been reported in paediatric patients: nasopharyngitis (15.7 %), vomiting (14.7 %), somnolence (14.0 %), dizziness (13.5 %), pyrexia (13.0 %), convulsion (7.8 %), decreased appetite (5.9 %), pharyngitis (4.7 %), lethargy (2.7 %) and abnormal behaviour (1.7 %).
A total of 67.8 % of patients randomised to lacosamide and 58.1 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction.

Behavioural, cognition and emotional functioning were measured by the questionnaires Achenbach CBCL and BRIEF that were applied at baseline and throughout the studies and where mainly stable during the course of the trials.

Elderly population

In the monotherapy study comparing lacosamide to carbamazepine CR, the types of adverse reactions related to lacosamide in elderly patients (≥ 65 years of age) appear to be similar to that observed in patients less than 65 years of age. However, a higher incidence (≥ 5 % difference) of fall, diarrhoea and tremor has been reported in elderly patients compared to younger adult patients. The most frequent cardiac-related adverse reaction reported in elderly compared to the younger adult population was first-degree AV block. This was reported with lacosamide in 4.8 % (3/62) in elderly patients versus 1.6 % (6/382) in younger adult patients. The discontinuation rate due to adverse events observed with lacosamide was 21.0 % (13/62) in elderly patients versus 9.2 % (35/382) in younger adult patients. These differences between elderly and younger adult patients were similar to those observed in the active comparator group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an accidental or intentional overdose of lacosamide are primarily associated with CNS and gastrointestinal system.

- The types of adverse reactions experienced by patients exposed to doses above 400 mg up to 800 mg were not clinically different from those of patients administered recommended doses of lacosamide.
- Reactions reported after an intake of more than 800 mg are dizziness, nausea, vomiting, seizures (generalised tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, shock and coma have also been observed. Fatalities have been reported in patients following an intake of acute single overdose of several grams of lacosamide.

Management

There is no specific antidote for overdose with lacosamide. Treatment of lacosamide overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX18

Mechanism of action

The active substance, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) is a functionalised amino acid.
The precise mechanism by which lacosamide exerts its antiepileptic effect in humans remains to be fully elucidated.
In vitro electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow

inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes.

Pharmacodynamic effects

Lacosamide protected against seizures in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures and delayed kindling development.
In non-clinical experiments lacosamide in combination with levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate or gabapentin showed synergistic or additive anticonvulsant effects.

Clinical efficacy and safety
Adult population

Monotherapy
Efficacy of lacosamide as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine CR in 886 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial-onset seizures with or without secondary generalisation. The patients were randomised to carbamazepine CR or lacosamide, provided as tablets, in a 1:1 ratio. The dose was based on dose-response and ranged from 400 to 1,200 mg/day for carbamazepine CR and from 200 to 600 mg/day for lacosamide. The duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.
The estimated 6-month seizure freedom rates were 89.8 % for lacosamide-treated patients and 91.1 % for carbamazepine CR treated patients using the Kaplan-Meier survival analysis method. The adjusted absolute difference between treatments was -1.3 % (95 % CI: -5.5, 2.8). The Kaplan-Meier estimates of 12-month seizure freedom rates were 77.8 % for lacosamide-treated patients and 82.7 % for carbamazepine CR treated patients.
The 6-month seizure freedom rates in elderly patients of 65 and above (62 patients in lacosamide, 57 patients in carbamazepine CR) were similar between both treatment groups. The rates were also similar to those observed in the overall population. In the elderly population, the maintenance lacosamide dose was 200 mg/day in 55 patients (88.7 %), 400 mg/day in 6 patients (9.7 %) and the dose was escalated to over 400 mg/day in 1 patient (1.6 %).

Conversion to monotherapy
The efficacy and safety of lacosamide in conversion to monotherapy has been assessed in a historical-controlled, multicentre, double-blind, randomised trial. In this study, 425 patients aged 16 to 70 years with uncontrolled partial-onset seizures taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic medicinal products were randomised to be converted to lacosamide monotherapy (either 400 mg/day or 300 mg/day in a 3:1 ratio). In treated patients who completed titration and started withdrawing antiepileptic medicinal products (284 and 99 respectively), monotherapy was maintained in 71.5 % and 70.7 % of patients respectively for 57-105 days (median 71 days), over the targeted observation period of 70 days.

Adjunctive therapy
The efficacy of lacosamide as adjunctive therapy at recommended doses (200 mg/day, 400 mg/day) was established in 3 multicenter, randomised, placebo-controlled clinical trials with a 12-week maintenance period. Lacosamide 600 mg/day was also shown to be effective in controlled adjunctive therapy trials, although the efficacy was similar to 400 mg/day and patients were less likely to tolerate this dose because of CNS- and gastrointestinal-related adverse reactions. Thus, the 600 mg/day dose is not recommended. The maximum recommended dose is 400 mg/day. These trials, involving 1,308 patients with a history of an average of 23 years of partial-onset seizures, were designed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide when administered concomitantly with 1-3 antiepileptic medicinal products in patients with uncontrolled partial-onset seizures with or without secondary generalisation. Overall the proportion of subjects with a 50 % reduction in seizure frequency was 23 %, 34 %, and 40 % for placebo, lacosamide 200 mg/day and lacosamide 400 mg/day.

Paediatric population

Partial-onset seizures have a similar clinical expression in children from 4 years of age and in adults. The efficacy of lacosamide in children aged 4 years and older has been extrapolated from data of adolescents and adults with partial-onset seizures, for whom a similar response was expected provided the paediatric dose adaptations are established (see section 4.2) and safety has been demonstrated (see section 4.8).
The efficacy supported by the extrapolation principle stated above was confirmed by a double-blind, randomised, placebo-controlled study. The study consisted of an 8-week baseline period followed by a 6-week titration period. Eligible patients on a stable dose regimen of 1 to ≤ 3 antiepileptic medicinal products, who still experienced at least 2 partial-onset seizures during the 4 weeks prior to screening with seizure-free phase no longer than 21 days in the 8-week period prior to entry into the baseline period, were randomised to receive either placebo (n=172) or lacosamide (n=171).
Dosing was initiated at a dose of 2 mg/kg/day in subjects weighing less than 50 kg or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more in 2 divided doses. During the titration period, lacosamide doses were adjusted in 1or 2 mg/kg/day increments in subjects weighing less than 50 kg or 50 or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more at weekly intervals to achieve the target maintenance period dose range.
Subjects must have achieved the minimum target dose for their body weight category for the final 3 days of the titration period to be eligible for entry into the 10-week maintenance period. Subjects were to remain on stable lacosamide dose throughout the maintenance period or were withdrawn and entered in the blinded taper period.
Statistically significant (p=0.0003) and clinically relevant reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was observed between the lacosamide and the placebo group. The percent reduction over placebo based on analysis of covariance was 31.72 % (95 % CI: 16.342, 44.277).
Overall, the proportion of subjects with at least a 50 % reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was 52.9 % in the lacosamide group compared with 33.3 % in the placebo group.
The quality of life assessed by the Pediatric Quality of Life Inventory indicated that subjects in both lacosamide and placebo groups had a similar and stable health-related quality of life during the entire treatment period.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lacosamide is rapidly and completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of lacosamide tablets is approximately 100 %. Following oral administration, the plasma concentration of unchanged lacosamide increases rapidly and reaches C_{max} about 0.5 to 4 hours post-dose. Vimpat tablets and oral syrup are bioequivalent. Food does not affect the rate and extent of absorption.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg. Lacosamide is less than 15 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

95 % of the dose is excreted in the urine as lacosamide and metabolites. The metabolism of lacosamide has not been completely characterised.
The major compounds excreted in urine are unchanged lacosamide (approximately 40 % of the dose) and its O-desmethyl metabolite less than 30 %.
A polar fraction proposed to be serine derivatives accounted for approximately 20 % in urine, but was detected only in small amounts (0-2 %) in human plasma of some subjects. Small amounts (0.5-2 %) of additional metabolites were found in the urine.
In vitro data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite but the main contributing isoenzyme has not been confirmed *in vivo*. No

clinically relevant difference in lacosamide exposure was observed comparing its pharmacokinetics in extensive metabolisers (EMs, with a functional CYP2C19) and poor metabolisers (PMs, lacking a functional CYP2C19). Furthermore an interaction trial with omeprazole (CYP2C19-inhibitor) demonstrated no clinically relevant changes in lacosamide plasma concentrations indicating that the importance of this pathway is minor. The plasma concentration of O-desmethyl-lacosamide is approximately 15 % of the concentration of lacosamide in plasma. This major metabolite has no known pharmacological activity.

Elimination

Lacosamide is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation. After oral and intravenous administration of radiolabeled lacosamide, approximately 95 % of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5 % in the faeces. The elimination half-life of lacosamide is approximately 13 hours. The pharmacokinetics is dose-proportional and constant over time, with low intra- and inter-subject variability. Following twice daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved after a 3 day period. The plasma concentration increases with an accumulation factor of approximately 2.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.

Renal impairment
The AUC of lacosamide was increased by approximately 30 % in mildly and moderately and 60 % in severely renal impaired patients and patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis compared to healthy subjects, whereas C_{max} was unaffected.
Lacosamide is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, AUC of lacosamide is reduced by approximately 50 %. Therefore, dosage supplementation following haemodialysis is recommended (see section 4.2). The exposure of the O-desmethyl metabolite was several-fold increased in patients with moderate and severe renal impairment. In absence of haemodialysis in patients with end-stage renal disease, the levels were increased and continuously rising during the 24-hour sampling. It is unknown whether the increased metabolite exposure in end-stage renal disease subjects could give rise to adverse effects but no pharmacological activity of the metabolite has been identified.

Hepatic impairment
Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50 % higher AUC_{norm}). The higher exposure was partly due to a reduced renal function in the studied subjects. The decrease in non-renal clearance in the patients of the study was estimated to give a 20 % increase in the AUC of lacosamide. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly (over 65 years of age)
In a study in elderly men and women including 4 patients > 75 years of age, AUC was about 30 and 50 % increased compared to young men, respectively. This is partly related to lower body weight. The body weight normalized difference is 26 and 23 %, respectively. An increased variability in exposure was also observed. The renal clearance of lacosamide was only slightly reduced in elderly subjects in this study.
A general dose reduction is not considered to be necessary unless indicated due to reduced renal function (see section 4.2).

Paediatric population
The paediatric pharmacokinetic profile of lacosamide was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in one placebo-controlled randomised study

and three open-label studies in 414 children with epilepsy aged 6 months to 17 years. The administered lacosamide doses ranged from 2 to 17.8 mg/kg/day in twice daily intake, with a maximum of 600 mg/day for children weighing 50 kg or more.
The typical plasma clearance was estimated to be 1.04 L/h, 1.32 L/h and 1.86 L/h for children weighing 20 kg, 30 kg and 50 kg respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 1.92 L/h in adults (70 kg body weight).

5.3 Preclinical safety data

In the toxicity studies, the plasma concentrations of lacosamide obtained were similar or only marginally higher than those observed in patients, which leaves low or non-existing margins to human exposure.
A safety pharmacology study with intravenous administration of lacosamide in anesthetised dogs showed transient increases in PR interval and QRS complex duration and decreases in blood pressure most likely due to a cardiodepressant action. These transient changes started in the same concentration range as after maximum recommended clinical dosing. In anesthetised dogs and Cynomolgus monkeys, at intravenous doses of 15-60 mg/kg, slowing of atrial and ventricular conductivity, atrioventricular block and atrioventricular dissociation were seen.
In the repeated dose toxicity studies, mild reversible liver changes were observed in rats starting at about 3 times the clinical exposure. These changes included an increased organ weight, hypertrophy of hepatocytes, increases in serum concentrations of liver enzymes and increases in total cholesterol and triglycerides. Apart from the hypertrophy of hepatocytes, no other histopathologic changes were observed.
In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but an increase in numbers of stillborn pups and pup deaths in the peripartum period, and slightly reduced live litter sizes and pup body weights were observed at maternal toxic doses in rats corresponding to systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, data are insufficient to fully characterise the embryofetotoxic and teratogenic potential of lacosamide.
Studies in rats revealed that lacosamide and/or its metabolites readily crossed the placental barrier.
In juvenile rats and dogs, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult animals. In juvenile rats, a reduced body weight was observed at systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. In juvenile dogs, transient and dose-related CNS clinical signs started to be observed at systemic exposure levels below the expected clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

microcrystalline cellulose
hydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose (low substituted)
silica, colloidal, anhydrous
crospovidone (polyplasdone XL-10 Pharmaceutical Grade)
magnesium stearate

Tablet coat

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)

Vimpat 50 mg film-coated tablets: red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), indigo carmine

aluminium lake (E132)
Vimpat 100 mg film-coated tablets: yellow iron oxide (E172)
Vimpat 150 mg film-coated tablets: yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172)
Vimpat 200 mg film-coated tablets: indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
The treatment initiation pack contains 4 cartons, each carton with 14 Vimpat film-coated tablets of 50 mg, 100 mg, 150 mg and 200 mg.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/013

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 August 2008
Date of latest renewal: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 10 mg/ml syrup

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of syrup contains 10 mg lacosamide.
1 bottle of 200 ml contains 2,000 mg lacosamide.

Excipients with known effect:
Each ml of Vimpat syrup contains 187 mg sorbitol (E420), 2.60 mg sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), 0.032 mg aspartame (E951), and 1.42 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Syrup.
A slightly viscous clear, colourless to yellow-brown liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vimpat is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Lacosamide must be taken twice a day (usually once in the morning and once in the evening).
Lacosamide may be taken with or without food.
If a dose is missed, the patient should be instructed to take the missed dose immediately, and then to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. If the patient notices the missed dose within 6 hours of the next one, he/she should be instructed to wait to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. Patients should not take a double dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults

The following table summarises the recommended posology for adolescents and children weighing 50 kg or more, and for adults. More details are provided in the table below.

	Monotherapy	Adjunctive therapy
Starting dose	100 mg/day or 200 mg/day	100 mg/day
Single loading dose (if applicable)	200 mg	200 mg
Titration (incremental steps)	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals
Maximum recommended dose	up to 600 mg/day	up to 400 mg/day

Monotherapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Lacosamide can also be initiated at the dose of 100 mg twice a day based on the physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 300 mg twice a day (600 mg/day).
In patients having reached a dose greater than 400 mg/day and who need an additional antiepileptic medicinal product, the posology that is recommended for adjunctive therapy below should be followed.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 400 mg (200 mg twice a day).

Initiation of lacosamide treatment with a loading dose
Lacosamide treatment may also be initiated with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by a 100 mg twice a day (200 mg/day) maintenance dose regimen. Subsequent dose adjustments should be performed according to individual response and tolerability as described above. A loading dose may be initiated in patients in situations when the physician determines that rapid attainment of lacosamide steady state plasma concentration and therapeutic effect is warranted. It should be administered under medical supervision with consideration of the potential for increased incidence of serious cardiac arrhythmia and central nervous system adverse reactions (see section 4.8). Administration of a loading dose has not been studied in acute conditions such as status epilepticus.

Discontinuation
In accordance with current clinical practice, if lacosamide has to be discontinued, it is recommended this be done gradually (e.g. taper the daily dose by 200 mg/week).
In patients who develop serious cardiac arrhythmia, clinical benefit/risk assessment should be performed and if needed lacosamide should be discontinued.

Special populations

Elderly (over 65 years of age)
No dose reduction is necessary in elderly patients. Age associated decreased renal clearance with an increase in AUC levels should be considered in elderly patients (see following paragraph ‘renal impairment’ and section 5.2). There is limited clinical data in the elderly patients with epilepsy, particularly at doses greater than 400 mg/day (see sections 4.4, 4.8, and 5.1).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in mildly and moderately renally impaired adult and paediatric patients (CL_{CR} > 30 ml/min). In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with mild or moderate renal impairment a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq$ 30 ml/min) or with end-stage renal disease, a maximum dose of 250 mg/day is recommended and the dose titration should be performed with caution. If a loading dose is indicated, an initial dose of 100 mg followed by a 50 mg twice daily regimen for the first week should be used. In paediatric patients weighing less than 50 kg with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq$ 30 ml/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25 % of the maximum dose is recommended. For all patients requiring haemodialysis a supplement of up to 50 % of the divided daily dose directly after the end of haemodialysis is recommended. Treatment of patients with end-stage renal disease should be made with caution as there is little clinical experience

and accumulation of a metabolite (with no known pharmacological activity).

Hepatic impairment
A maximum dose of 300 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with mild to moderate hepatic impairment.
The dose titration in these patients should be performed with caution considering co-existing renal impairment. In adolescents and adults weighing 50 kg or more, a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. Based on data in adults, in paediatric patients weighing less than 50 kg with mild to moderate hepatic impairment a reduction of 25 % of the maximum dose should be applied. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severely hepatic impaired patients (see section 5.2). Lacosamide should be administered to adult and paediatric patients with severe hepatic impairment only when the expected therapeutic benefits are anticipated to outweigh the possible risks. The dose may need to be adjusted while carefully observing disease activity and potential side effects in the patient.

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate formulation and strength according to weight and dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more
Dosage in adolescents and children weighing 50 kg or more is the same as in adults (see above).

Children (from 4 years of age) and adolescents weighing less than 50 kg
The dose is determined based on body weight. It is therefore recommended to initiate treatment with the syrup and switch to tablets, if desired. When prescribing the syrup the dose should be expressed in volume (ml) rather than weight (mg).

Monotherapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually increased until the optimum response is obtained. In children weighing less than 40 kg, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 40 to under 50 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended.

The following table summarises the recommended posology in monotherapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 40 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 40 kg to < 50 kg	up to 10 mg/kg/day

The tables below provide examples of volumes of syrup per intake depending on prescribed dose and body weight. The precise volume of syrup is to be calculated according to the exact body weight of the child.

Monotherapy doses **to be taken twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 40 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Maximum recommended dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17.5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup.

Monotherapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 40 kg to under 50 kg**(1) (2):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Maximum recommended dose
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22.5 ml (225 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

(2) Dosage in adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Adjunctive therapy

The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.

Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually adjusted until the optimum response is obtained. In children weighing less than 20 kg, due to an increased clearance compared to adults, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 20 to under 30 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended and in children weighing from 30 to under 50 kg a maximum dose of 8 mg/kg/day is recommended, although in open-label studies (see sections 4.8 and 5.2), a dose up to 12 mg/kg/day has been used by a small number of these children.

The following table summarises the recommended posology in adjunctive therapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients to < 20 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 20 kg to < 30 kg	up to 10 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 30 kg to < 50 kg	up to 8 mg/kg/day

The tables below provide examples of volumes of syrup per intake depending on prescribed dose and body weight. The precise volume of syrup is to be calculated according to the exact body weight of the child.

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 20 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Maximum recommended dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 20 kg to under 30 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Maximum recommended dose
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 30 kg to under 50 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg) Maximum recommended dose
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

Loading dose

Administration of a loading dose has not been studied in children. Use of a loading dose is not recommended in adolescents and children weighing less than 50 kg.

Children less than 4 years
The safety and efficacy of lacosamide in children aged below 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Lacosamide syrup must be taken orally.

The bottle containing Vimpat syrup should be shaken well before use. Lacosamide may be taken with or without food.
Lacosamide syrup is provided with a measuring cup with graduation marks (for patients weighing 50 kg or more) and with an oral syringe with an adaptor (for patients weighing less than 50 kg).

Measuring cup (*for adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults*)
Each graduation mark (5 ml) of the measuring cup corresponds to 50 mg lacosamide.

Dosing oral syringe (10 ml graduated every 0.25 ml) with an adaptor (*for children and adolescents from 4 years of age-weighing less than 50 kg*)
One full oral syringe (10 ml) corresponds to 100 mg of lacosamide. The minimum extractable volume is 1 ml which is 10 mg of lacosamide. As from the 1 ml graduation mark, each graduation corresponds to 0.25 ml which is 2.5 mg of lacosamide.

Instructions for use are provided in the package leaflet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known second- or third-degree atrioventricular (AV) block.

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for lacosamide.
Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge (see section 4.8).

Cardiac rhythm and conduction

Dose-related prolongations in PR interval with lacosamide have been observed in clinical studies. Lacosamide should be used with caution in patients with underlying proarrhythmic conditions such as patients with known cardiac conduction problems or severe cardiac disease (e.g. myocardial ischaemia/infarction, heart failure, structural heart disease or cardiac sodium channelopathies) or patients treated with medicinal products affecting cardiac conduction, including antiarrhythmics and sodium channel blocking antiepileptic medicinal products (see section 4.5), as well as in elderly patients.
In these patients it should be considered to perform an ECG before a lacosamide dose increase above 400 mg/day and after lacosamide is titrated to steady-state.

In the placebo-controlled trials of lacosamide in epilepsy patients, atrial fibrillation or flutter were not reported; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

In post-marketing experience, AV block (including second degree or higher AV block) has been reported. In patients with proarrhythmic conditions, ventricular tachyarrhythmia has been reported. In rare cases, these events have led to asystole, cardiac arrest and death in patients with underlying proarrhythmic conditions.

Patients should be made aware of the symptoms of cardiac arrhythmia (e.g. slow, rapid or irregular pulse, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting). Patients should be counselled to seek immediate medical advice if these symptoms occur.

Dizziness

Treatment with lacosamide has been associated with dizziness which could increase the occurrence of accidental injury or falls. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicine (see section 4.8).

Potential for electro-clinical worsening in specific paediatric epilepsy syndromes

The safety and efficacy of lacosamide in paediatric patients with epilepsy syndromes in which focal and generalised seizures may coexist have not been determined.

Excipients

Excipients which may cause intolerance
Vimpat syrup contains sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), which may cause allergic reactions (possibly delayed).
Vimpat syrup contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.
Vimpat syrup contains aspartame (E951), a source of phenylalanine, which may be harmful for people with phenylketonuria.

Sodium content
Vimpat syrup contains sodium. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Lacosamide should be used with caution in patients treated with medicinal products known to be associated with PR prolongation (including sodium channel blocking antiepileptic medicinal products) and in patients treated with antiarrhythmics. However, subgroup analysis in clinical trials did not identify an increased magnitude of PR prolongation in patients with concomitant administration of carbamazepine or lamotrigine.

In vitro data

Data generally suggest that lacosamide has a low interaction potential. *In vitro* studies indicate that the enzymes CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C9 are not induced and that CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP2E1 are not inhibited by lacosamide at plasma concentrations observed in clinical trials. An *in vitro* study indicated that lacosamide is not transported by P-glycoprotein in the intestine. *In vitro* data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite.

In vivo data

Lacosamide does not inhibit or induce CYP2C19 and CYP3A4 to a clinically relevant extent. Lacosamide did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4, lacosamide given 200 mg twice a day) but C_{max} of midazolam was slightly increased (30 %). Lacosamide did not affect the pharmacokinetics of omeprazole (metabolised by CYP2C19 and CYP3A4, lacosamide given 300 mg twice a day).
The CYP2C19 inhibitor omeprazole (40 mg once daily) did not give rise to a clinically significant change in lacosamide exposure. Thus, moderate inhibitors of CYP2C19 are unlikely to affect systemic lacosamide exposure to a clinically relevant extent.
Caution is recommended in concomitant treatment with strong inhibitors of CYP2C9 (e.g. fluconazole) and CYP3A4 (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin), which may lead to increased systemic exposure of lacosamide. Such interactions have not been established *in vivo* but are possible based on *in vitro* data.

Strong enzyme inducers such as rifampicin or St. John's wort (Hypericum perforatum) may moderately reduce the systemic exposure of lacosamide. Therefore, starting or ending treatment with these enzyme inducers should be done with caution.

Antiepileptic medicinal products

In interaction trials lacosamide did not significantly affect the plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid. Lacosamide plasma concentrations were not affected by carbamazepine and by valproic acid. Population pharmacokinetic analyses in different age groups estimated that concomitant treatment with other antiepileptic medicinal products known to be enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, in various doses) decreased the overall systemic exposure of lacosamide by 25 % in adults and 17 % in paediatric patients.

Oral contraceptives

In an interaction trial there was no clinically relevant interaction between lacosamide and the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel. Progesterone concentrations were not affected when the medicinal products were co-administered.

Others

Interaction trials showed that lacosamide had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. There was no clinically relevant interaction between lacosamide and metformin.
Co-administration of warfarin with lacosamide does not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.
Although no pharmacokinetic data on the interaction of lacosamide with alcohol are available, a pharmacodynamic effect cannot be excluded.
Lacosamide has a low protein binding of less than 15 %. Therefore, clinically relevant interactions with other medicinal products through competition for protein binding sites are considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all antiepileptic medicinal products, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy, however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.
Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

Risk related to lacosamide

There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). If women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated.

Breastfeeding

It is unknown whether lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Animal studies have shown excretion of lacosamide in breast milk. For precautionary measures, breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide.

Fertility

No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision.
Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials in adjunctive therapy in 1,308 patients with partial-onset seizures, a total of 61.9 % of patients randomised to lacosamide and 35.2 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) with lacosamide treatment were dizziness, headache, nausea and diplopia. They were usually mild to moderate in intensity. Some were dose-related and could be alleviated by reducing the dose. Incidence and severity of central nervous system (CNS) and gastrointestinal (GI) adverse reactions usually decreased over time.
In all of these controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12.2 % for patients randomised to lacosamide and 1.6 % for patients randomised to placebo. The most common adverse reaction resulting in discontinuation of lacosamide therapy was dizziness.
Incidence of CNS adverse reactions such as dizziness may be higher after a loading dose.

Based on the analysis of data from a non-inferiority monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine controlled release (CR), the most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) for lacosamide were headache and dizziness. The discontinuation rate due to adverse reactions was 10.6 % for patients treated with lacosamide and 15.6 % for patients treated with carbamazepine CR.

Tabulated list of adverse reactions

The table below shows the frequencies of adverse reactions which have been reported in clinical trials and post-marketing experience. The frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) and not known (frequency cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic disorders				Agranulocytosis[1]
Immune system disorders			Drug hypersensitivity[1]	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[1,2]
Psychiatric disorders		Depression Confusional state Insomnia[1]	Aggression Agitation[1] Euphoric mood[1] Psychotic disorder[1] Suicide attempt[1] Suicidal ideation Hallucination[1]	
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Balance disorder Memory impairment Cognitive disorder Somnolence Tremor Nystagmus Hypoesthesia Dysarthria Disturbance in attention Paraesthesia	Syncope[2] Coordination abnormal	Convulsion[3]
Eye disorders	Diplopia	Vision blurred		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo Tinnitus		
Cardiac disorders			Atrioventricular block[1,2] Bradycardia[1,2] Atrial Fibrillation[1,2] Atrial Flutter[1,2]	Ventricular tachyarrhythmia[1]
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Constipation Flatulence Dyspepsia Dry mouth Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal[2] Hepatic enzyme increased (> 2x ULN)[1]	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash[1]	Angioedema[1] Urticaria[1]	Stevens-Johnson syndrome[1] Toxic epidermal necrolysis[1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms		

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
General disorders and administration site conditions		Gait disturbance Asthenia Fatigue Irritability Feeling drunk		
Injury, poisoning and procedural complications		Fall Skin laceration Contusion		

(1) Adverse reactions reported in post marketing experience.
(2) See Description of selected adverse reactions.
(3) Reported in open-label studies.

Description of selected adverse reactions

The use of lacosamide is associated with dose-related increase in the PR interval. Adverse reactions associated with PR interval prolongation (e.g. atrioventricular block, syncope, bradycardia) may occur. In adjunctive clinical trials in epilepsy patients, the incidence rate of reported first-degree AV Block is uncommon, 0.7 %, 0 %, 0.5 % and 0 % for lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg or placebo, respectively. No second- or higher degree AV Block was seen in these studies. However, cases with second- and third-degree AV Block associated with lacosamide treatment have been reported in post-marketing experience. In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, the extent of increase in PR interval was comparable between lacosamide and carbamazepine.
The incidence rate for syncope reported in pooled adjunctive therapy clinical trials is uncommon and did not differ between lacosamide (n=944) treated epilepsy patients (0.1 %) and placebo (n=364) treated epilepsy patients (0.3 %). In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, syncope was reported in 7/444 (1.6 %) lacosamide patients and in 1/442 (0.2 %) carbamazepine CR patients.
Atrial fibrillation or flutter were not reported in short term clinical trials; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

Laboratory abnormalities
Abnormalities in liver function tests have been observed in placebo-controlled trials with lacosamide in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant antiepileptic medicinal products. Elevations of ALT to ≥ 3x ULN occurred in 0.7 % (7/935) of Vimpat patients and 0 % (0/356) of placebo patients.

Multiorgan hypersensitivity reactions
Multiorgan hypersensitivity reactions (also known as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) have been reported in patients treated with some antiepileptic medicinal products. These reactions are variable in expression but typically present with fever and rash and can be associated with involvement of different organ systems. If multiorgan hypersensitivity reaction is suspected, lacosamide should be discontinued.

Paediatric population

The safety profile of lacosamide in placebo-controlled (see study details in section 5.1) and in open-label studies (n=408) in adjunctive therapy in children from 4 years of age was consistent with the safety profile observed in adults although the frequency of some adverse reactions (somnolence, vomiting and convulsion) was increased and additional adverse reactions (nasopharyngitis, pyrexia, pharyngitis, decreased appetite, lethargy and abnormal behaviour) have been reported in paediatric patients: nasopharyngitis (15.7 %), vomiting (14.7 %), somnolence (14.0 %), dizziness (13.5 %), pyrexia (13.0 %), convulsion (7.8 %), decreased appetite (5.9 %), pharyngitis (4.7 %), lethargy (2.7 %) and abnormal behaviour (1.7 %).
A total of 67.8 % of patients randomised to lacosamide and 58.1 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction.

Behavioural, cognition and emotional functioning were measured by the questionnaires Achenbach CBCL and BRIEF that were applied at baseline and throughout the studies and where mainly stable during the course of the trials.

Elderly population

In the monotherapy study comparing lacosamide to carbamazepine CR, the types of adverse reactions related to lacosamide in elderly patients (≥ 65 years of age) appear to be similar to that observed in patients less than 65 years of age. However, a higher incidence (≥ 5 % difference) of fall, diarrhoea and tremor has been reported in elderly patients compared to younger adult patients. The most frequent cardiac-related adverse reaction reported in elderly compared to the younger adult population was first-degree AV block. This was reported with lacosamide in 4.8 % (3/62) in elderly patients versus 1.6 % (6/382) in younger adult patients. The discontinuation rate due to adverse events observed with lacosamide was 21.0 % (13/62) in elderly patients versus 9.2 % (35/382) in younger adult patients. These differences between elderly and younger adult patients were similar to those observed in the active comparator group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an accidental or intentional overdose of lacosamide are primarily associated with CNS and gastrointestinal system.

- The types of adverse reactions experienced by patients exposed to doses above 400 mg up to 800 mg were not clinically different from those of patients administered recommended doses of lacosamide.
- Reactions reported after an intake of more than 800 mg are dizziness, nausea, vomiting, seizures (generalised tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, shock and coma have also been observed. Fatalities have been reported in patients following an intake of acute single overdose of several grams of lacosamide.

Management

There is no specific antidote for overdose with lacosamide. Treatment of lacosamide overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX18

Mechanism of action

The active substance, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) is a functionalised amino acid.
The precise mechanism by which lacosamide exerts its antiepileptic effect in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances

slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes.

Pharmacodynamic effects

Lacosamide protected against seizures in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures and delayed kindling development.
In non-clinical experiments lacosamide in combination with levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate or gabapentin showed synergistic or additive anticonvulsant effects.

Clinical efficacy and safety
Adult population

Monotherapy
Efficacy of lacosamide as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine CR in 886 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial-onset seizures with or without secondary generalisation. The patients were randomised to carbamazepine CR or lacosamide, provided as tablets, in a 1:1 ratio. The dose was based on dose-response and ranged from 400 to 1,200 mg/day for carbamazepine CR and from 200 to 600 mg/day for lacosamide. The duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.
The estimated 6-month seizure freedom rates were 89.8 % for lacosamide-treated patients and 91.1 % for carbamazepine CR treated patients using the Kaplan-Meier survival analysis method. The adjusted absolute difference between treatments was -1.3 % (95 % CI: -5.5, 2.8). The Kaplan-Meier estimates of 12-month seizure freedom rates were 77.8 % for lacosamide-treated patients and 82.7 % for carbamazepine CR treated patients.
The 6-month seizure freedom rates in elderly patients of 65 and above (62 patients in lacosamide, 57 patients in carbamazepine CR) were similar between both treatment groups. The rates were also similar to those observed in the overall population. In the elderly population, the maintenance lacosamide dose was 200 mg/day in 55 patients (88.7 %), 400 mg/day in 6 patients (9.7 %) and the dose was escalated to over 400 mg/day in 1 patient (1.6 %).

Conversion to monotherapy
The efficacy and safety of lacosamide in conversion to monotherapy has been assessed in a historical-controlled, multicentre, double-blind, randomised trial. In this study, 425 patients aged 16 to 70 years with uncontrolled partial-onset seizures taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic medicinal products were randomised to be converted to lacosamide monotherapy (either 400 mg/day or 300 mg/day in a 3:1 ratio). In treated patients who completed titration and started withdrawing antiepileptic medicinal products (284 and 99 respectively), monotherapy was maintained in 71.5 % and 70.7 % of patients respectively for 57-105 days (median 71 days), over the targeted observation period of 70 days.

Adjunctive therapy
The efficacy of lacosamide as adjunctive therapy at recommended doses (200 mg/day, 400 mg/day) was established in 3 multicenter, randomised, placebo-controlled clinical trials with a 12-week maintenance period. Lacosamide 600 mg/day was also shown to be effective in controlled adjunctive therapy trials, although the efficacy was similar to 400 mg/day and patients were less likely to tolerate this dose because of CNS- and gastrointestinal-related adverse reactions. Thus, the 600 mg/day dose is not recommended. The maximum recommended dose is 400 mg/day. These trials, involving 1,308 patients with a history of an average of 23 years of partial-onset seizures, were designed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide when administered concomitantly with 1-3 antiepileptic medicinal products in patients with uncontrolled partial-onset seizures with or without secondary generalisation. Overall the proportion of subjects with a 50 % reduction in seizure frequency was 23 %, 34 %, and 40 % for placebo, lacosamide 200 mg/day and lacosamide 400 mg/day.

The pharmacokinetics and safety of a single loading dose of intravenous lacosamide were determined in a multicenter, open-label study designed to assess the safety and tolerability of rapid initiation of

lacosamide using a single intravenous loading dose (including 200 mg) followed by twice daily oral dosing (equivalent to the intravenous dose) as adjunctive therapy in adult subjects 16 to 60 years of age with partial-onset seizures.

Paediatric population

Partial-onset seizures have a similar clinical expression in children from 4 years of age and in adults. The efficacy of lacosamide in children aged 4 years and older has been extrapolated from data of adolescents and adults with partial-onset seizures, for whom a similar response was expected provided the paediatric dose adaptations are established (see section 4.2) and safety has been demonstrated (see section 4.8).
The efficacy supported by the extrapolation principle stated above was confirmed by a double-blind, randomised, placebo-controlled study. The study consisted of an 8-week baseline period followed by a 6-week titration period. Eligible patients on a stable dose regimen of 1 to ≤ 3 antiepileptic medicinal products, who still experienced at least 2 partial onset-seizures during the 4 weeks prior to screening with seizure-free phase no longer than 21 days in the 8-week period prior to entry into the baseline period, were randomised to receive either placebo (n=172) or lacosamide (n=171).
Dosing was initiated at a dose of 2 mg/kg/day in subjects weighing less than 50 kg or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more in 2 divided doses. During the titration period, lacosamide doses were adjusted in 1or 2 mg/kg/day increments in subjects weighing less than 50 kg or 50 or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more at weekly intervals to achieve the target maintenance period dose range.
Subjects must have achieved the minimum target dose for their body weight category for the final 3 days of the titration period to be eligible for entry into the 10-week maintenance period. Subjects were to remain on stable lacosamide dose throughout the maintenance period or were withdrawn and entered in the blinded taper period.
Statistically significant (p=0.0003) and clinically relevant reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was observed between the lacosamide and the placebo group. The percent reduction over placebo based on analysis of covariance was 31.72 % (95 % CI: 16.342, 44.277).
Overall, the proportion of subjects with at least a 50 % reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was 52.9 % in the lacosamide group compared with 33.3 % in the placebo group.
The quality of life assessed by the Pediatric Quality of Life Inventory indicated that subjects in both lacosamide and placebo groups had a similar and stable health-related quality of life during the entire treatment period.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lacosamide is rapidly and completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of lacosamide tablets is approximately 100 %. Following oral administration, the plasma concentration of unchanged lacosamide increases rapidly and reaches C_{max} about 0.5 to 4 hours post-dose. Vimpat tablets and syrup are bioequivalent. Food does not affect the rate and extent of absorption.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg. Lacosamide is less than 15 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

95 % of the dose is excreted in the urine as lacosamide and metabolites. The metabolism of lacosamide has not been completely characterised.
The major compounds excreted in urine are unchanged lacosamide (approximately 40 % of the dose) and its O-desmethyl metabolite less than 30 %.

A polar fraction proposed to be serine derivatives accounted for approximately 20 % in urine, but was detected only in small amounts (0-2 %) in human plasma of some subjects. Small amounts (0.5-2 %) of additional metabolites were found in the urine.
In vitro data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite but the main contributing isoenzyme has not been confirmed *in vivo*. No clinically relevant difference in lacosamide exposure was observed comparing its pharmacokinetics in extensive metabolisers (EMs, with a functional CYP2C19) and poor metabolisers (PMs, lacking a functional CYP2C19). Furthermore an interaction trial with omeprazole (CYP2C19-inhibitor) demonstrated no clinically relevant changes in lacosamide plasma concentrations indicating that the importance of this pathway is minor. The plasma concentration of O-desmethyl-lacosamide is approximately 15 % of the concentration of lacosamide in plasma. This major metabolite has no known pharmacological activity.

Elimination

Lacosamide is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation. After oral and intravenous administration of radiolabeled lacosamide, approximately 95 % of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5 % in the faeces. The elimination half-life of lacosamide is approximately 13 hours. The pharmacokinetics is dose-proportional and constant over time, with low intra- and inter-subject variability. Following twice daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved after a 3 day period. The plasma concentration increases with an accumulation factor of approximately 2.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to 100 mg twice daily oral administration.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.

Renal impairment
The AUC of lacosamide was increased by approximately 30 % in mildly and moderately and 60 % in severely renal impaired patients and patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis compared to healthy subjects, whereas C_{max} was unaffected.
Lacosamide is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, AUC of lacosamide is reduced by approximately 50 %. Therefore, dosage supplementation following haemodialysis is recommended (see section 4.2). The exposure of the O-desmethyl metabolite was several-fold increased in patients with moderate and severe renal impairment. In absence of haemodialysis in patients with end-stage renal disease, the levels were increased and continuously rising during the 24-hour sampling. It is unknown whether the increased metabolite exposure in end-stage renal disease subjects could give rise to adverse effects but no pharmacological activity of the metabolite has been identified.

Hepatic impairment
Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50 % higher AUC_{norm}). The higher exposure was partly due to a reduced renal function in the studied subjects. The decrease in non-renal clearance in the patients of the study was estimated to give a 20 % increase in the AUC of lacosamide. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly (over 65 years of age)
In a study in elderly men and women including 4 patients > 75 years of age, AUC was about 30 and 50 % increased compared to young men, respectively. This is partly related to lower body weight. The body weight normalized difference is 26 and 23 %, respectively. An increased variability in exposure

was also observed. The renal clearance of lacosamide was only slightly reduced in elderly subjects in this study.
A general dose reduction is not considered to be necessary unless indicated due to reduced renal function (see section 4.2).

Paediatric population
The paediatric pharmacokinetic profile of lacosamide was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in one placebo-controlled randomised study and three open-label studies in 414 children with epilepsy aged 6 months to 17 years. The administered lacosamide doses ranged from 2 to 17.8 mg/kg/day in twice daily intake, with a maximum of 600 mg/day for children weighing 50 kg or more.
The typical plasma clearance was estimated to be 1.04 L/h, 1.32 L/h and 1.86 L/h for children weighing 20 kg, 30 kg and 50 kg respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 1.92 L/h in adults (70 kg body weight).

5.3 Preclinical safety data

In the toxicity studies, the plasma concentrations of lacosamide obtained were similar or only marginally higher than those observed in patients, which leaves low or non-existing margins to human exposure.
A safety pharmacology study with intravenous administration of lacosamide in anesthetised dogs showed transient increases in PR interval and QRS complex duration and decreases in blood pressure most likely due to a cardiodepressant action. These transient changes started in the same concentration range as after maximum recommended clinical dosing. In anesthetised dogs and Cynomolgus monkeys, at intravenous doses of 15-60 mg/kg, slowing of atrial and ventricular conductivity, atrioventricular block and atrioventricular dissociation were seen.
In the repeated dose toxicity studies, mild reversible liver changes were observed in rats starting at about 3 times the clinical exposure. These changes included an increased organ weight, hypertrophy of hepatocytes, increases in serum concentrations of liver enzymes and increases in total cholesterol and triglycerides. Apart from the hypertrophy of hepatocytes, no other histopathologic changes were observed.
In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but an increase in numbers of stillborn pups and pup deaths in the peripartum period, and slightly reduced live litter sizes and pup body weights were observed at maternal toxic doses in rats corresponding to systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, data are insufficient to fully characterise the embryofetotoxic and teratogenic potential of lacosamide.
Studies in rats revealed that lacosamide and/or its metabolites readily crossed the placental barrier.
In juvenile rats and dogs, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult animals. In juvenile rats, a reduced body weight was observed at systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. In juvenile dogs, transient and dose-related CNS clinical signs started to be observed at systemic exposure levels below the expected clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycerol (E422)
Carmellose sodium
Sorbitol liquid (crystallizing) (E420)
Polyethylene glycol 4000
Sodium chloride
Citric acid, anhydrous
Acesulfame potassium (E950)
Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)
Strawberry flavour (contains propylene glycol, maltol)

Masking flavour (contains propylene glycol, aspartame (E951), acesulfame potassium (E950), maltol, deionised water)
purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
After first opening: 2 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not refrigerate.

6.5 Nature and contents of container

A 200 ml amber glass bottle with white polypropylene screw cap, a measuring cup and an oral syringe with an adaptor.
Each graduation mark (5 ml) of the 30 ml measuring cup corresponds to 50 mg of lacosamide (for example 2 graduation marks correspond to 100 mg).
One full 10 ml oral syringe corresponds to 100 mg of lacosamide. The minimum extractable volume is 1 ml which is 10 mg of lacosamide. As from the 1 ml graduation mark, each graduation corresponds to 0.25 ml which is 2.5 mg of lacosamide.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/018

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 August 2008
Date of latest renewal: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 10 mg/ml solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of solution for infusion contains 10 mg lacosamide.
Each vial of 20 ml solution for infusion contains 200 mg lacosamide.

Excipients with known effect:
Each ml of solution for infusion contains 2.99 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion.
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vimpat is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Lacosamide therapy can be initiated with either oral or intravenous administration. Solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible. The overall duration of treatment with intravenous lacosamide is at the physician's discretion; there is experience from clinical trials with twice daily infusions of lacosamide for up to 5 days in adjunctive therapy. Conversion to or from oral and intravenous administration can be done directly without titration. The total daily dose and twice daily administration should be maintained. Monitor closely patients with known cardiac conduction problems, on concomitant medications that prolong PR interval, or with severe cardiac disease (e.g. myocardial ischemia, heart failure) when lacosamide dose is higher than 400 mg/day (see Method of administration below and section 4.4).
Lacosamide must be taken twice a day (usually once in the morning and once in the evening).

Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults

The following table summarises the recommended posology for adolescents and children weighing 50 kg or more, and for adults. More details are provided in the table below.

	Monotherapy	Adjunctive therapy
Starting dose	100 mg/day or 200 mg/day	100 mg/day
Single loading dose (if applicable)	200 mg	200 mg
Titration (incremental steps)	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals
Maximum recommended dose	up to 600 mg/day	up to 400 mg/day

Monotherapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Lacosamide can also be initiated at the dose of 100 mg twice a day based on the physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 300 mg twice a day (600 mg/day).
In patients having reached a dose greater than 400 mg/day and who need an additional antiepileptic medicinal product, the posology that is recommended for adjunctive therapy below should be followed.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 400 mg (200 mg twice a day).

Initiation of lacosamide treatment with a loading dose
Lacosamide treatment may also be initiated with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by a 100 mg twice a day (200 mg/day) maintenance dose regimen. Subsequent dose adjustments should be performed according to individual response and tolerability as described above. A loading dose may be initiated in patients in situations when the physician determines that rapid attainment of lacosamide steady state plasma concentration and therapeutic effect is warranted. It should be administered under medical supervision with consideration of the potential for increased incidence of serious cardiac arrhythmia and central nervous system adverse reactions (see section 4.8). Administration of a loading dose has not been studied in acute conditions such as status epilepticus.

Discontinuation
In accordance with current clinical practice, if lacosamide has to be discontinued, it is recommended this be done gradually (e.g. taper the daily dose by 200 mg/week).
In patients who develop serious cardiac arrhythmia, clinical benefit/risk assessment should be performed and if needed lacosamide should be discontinued.

Special populations

Elderly (over 65 years of age)
No dose reduction is necessary in elderly patients. Age associated decreased renal clearance with an increase in AUC levels should be considered in elderly patients (see following paragraph ‘renal impairment’ and section 5.2). There is limited clinical data in the elderly patients with epilepsy, particularly at doses greater than 400 mg/day (see sections 4.4, 4.8, and 5.1).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in mildly and moderately renally impaired adult and paediatric patients (CL_{CR} > 30 ml/min). In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with

mild or moderate renal impairment a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) or with end-stage renal disease, a maximum dose of 250 mg/day is recommended and the dose titration should be performed with caution. If a loading dose is indicated, an initial dose of 100 mg followed by a 50 mg twice daily regimen for the first week should be used. In paediatric patients weighing less than 50 kg with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25 % of the maximum dose is recommended. For all patients requiring haemodialysis a supplement of up to 50 % of the divided daily dose directly after the end of haemodialysis is recommended. Treatment of patients with end-stage renal disease should be made with caution as there is little clinical experience and accumulation of a metabolite (with no known pharmacological activity).

Hepatic impairment
A maximum dose of 300 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with mild to moderate hepatic impairment.
The dose titration in these patients should be performed with caution considering co-existing renal impairment. In adolescents and adults weighing 50 kg or more, a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. Based on data in adults, in paediatric patients weighing less than 50 kg with mild to moderate hepatic impairment a reduction of 25% of the maximum dose should be applied. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severely hepatic impaired patients (see section 5.2). Lacosamide should be administered to adult and paediatric patients with severe hepatic impairment only when the expected therapeutic benefits are anticipated to outweigh the possible risks. The dose may need to be adjusted while carefully observing disease activity and potential side effects in the patient.

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate formulation and strength according to weight and dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more
Dosage in adolescents and children weighing 50 kg or more is the same as in adults (see above).

Children (from 4 years of age) and adolescents weighing less than 50 kg

Monotherapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually increased until the optimum response is obtained. In children weighing less than 40 kg, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 40 to under 50 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended.

The following table below summarises the recommended posology in monotherapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 40 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 40 kg to < 50 kg	up to 10 mg/kg/day

The tables below provide examples of volumes of solution for infusion per administration depending on prescribed dose and body weight. The precise volume of solution for infusion is to be calculated according to the exact body weight of the child.

Monotherapy doses **to be taken twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 40 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Maximum recommended dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17.5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

(1) Children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup. Vimpat 10 mg/ml solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

Monotherapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 40 kg to under 50 kg**(1) (2):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Maximum recommended dose
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22.5 ml (225 mg)

(1) Children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup. Vimpat 10 mg/ml solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.
(2) Dosage in adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually adjusted until the optimum response is obtained. In children weighing less than 20 kg, due to an increased clearance compared to adults, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 20 to under 30 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended and in children weighing from 30 to under 50 kg a maximum dose of 8 mg/kg/day is recommended, although in open-label studies (see sections 4.8 and 5.2), a dose up to 12 mg/kg/day has been used by a small number of these children.

The following table below summarises the recommended posology in adjunctive therapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 20 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 20 kg to < 30 kg	up to 10 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 30 kg to < 50 kg	up to 8 mg/kg/day

The tables below provide guidance on the volume of solution for infusion per administration depending on prescribed dose and body weight. The precise volume of solution for infusion is to be calculated according to the exact body weight of the child.

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 20 kg**(1)**:**

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Maximum recommended dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

(1) Children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup. Vimpat 10 mg/ml solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 20 kg to under 30 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Maximum recommended dose
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)

(1) Children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup. Vimpat 10 mg/ml solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 30 kg to under 50 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg) Maximum recommended dose
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

(1) Children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup. Vimpat 10 mg/ml solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

Loading dose
Administration of a loading dose has not been studied in children. Use of a loading dose is not recommended in adolescents and children weighing less than 50 kg.

Children less than 4 years
The safety and efficacy of lacosamide in children aged below 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

The solution for infusion is infused over a period of 15 to 60 minutes twice a day. An infusion duration of at least 30 minutes for administration > 200 mg per infusion (i.e. > 400 mg/day) is preferred.
Vimpat solution for infusion can be administered intravenously without further dilution or can be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection, glucose 50 mg/ml (5 %) solution for injection or lactated Ringer's solution for injection.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known second- or third-degree atrioventricular (AV) block.

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for lacosamide.
Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge (see section 4.8).

Cardiac rhythm and conduction

Dose-related prolongations in PR interval with lacosamide have been observed in clinical studies. Lacosamide should be used with caution in patients with underlying proarrhythmic conditions such as patients with known cardiac conduction problems or severe cardiac disease (e.g. myocardial ischaemia/infarction, heart failure, structural heart disease or cardiac sodium channelopathies) or patients treated with medicinal products affecting cardiac conduction, including antiarrhythmics and sodium channel blocking antiepileptic medicinal products (see section 4.5), as well as in elderly patients.
In these patients it should be considered to perform an ECG before a lacosamide dose increase above 400 mg/day and after lacosamide is titrated to steady-state.

In the placebo-controlled trials of lacosamide in epilepsy patients, atrial fibrillation or flutter were not reported; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

In post-marketing experience, AV block (including second degree or higher AV block) has been reported. In patients with proarrhythmic conditions, ventricular tachyarrhythmia has been reported. In rare cases, these events have led to asystole, cardiac arrest and death in patients with underlying proarrhythmic conditions.

Patients should be made aware of the symptoms of cardiac arrhythmia (e.g. slow, rapid or irregular pulse, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting). Patients should be counselled to seek immediate medical advice if these symptoms occur.

Dizziness

Treatment with lacosamide has been associated with dizziness which could increase the occurrence of accidental injury or falls. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicine (see section 4.8).

This medicinal product contains 2.6 mmol (or 59.8 mg) sodium per vial. To be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

Potential for electro-clinical worsening in specific paediatric epilepsy syndromes

The safety and efficacy of lacosamide in paediatric patients with epilepsy syndromes in which focal and generalised seizures may coexist have not been determined.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Lacosamide should be used with caution in patients treated with medicinal products known to be associated with PR prolongation (including sodium channel blocking antiepileptic medicinal products) and in patients treated with antiarrhythmics. However, subgroup analysis in clinical trials did not identify an increased magnitude of PR prolongation in patients with concomitant administration of carbamazepine or lamotrigine.

In vitro data

Data generally suggest that lacosamide has a low interaction potential. *In vitro* studies indicate that the enzymes CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C9 are not induced and that CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP2E1 are not inhibited by lacosamide at plasma concentrations observed in clinical trials. An *in vitro* study indicated that lacosamide is not transported by P-glycoprotein in the intestine. *In vitro* data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite.

In vivo data

Lacosamide does not inhibit or induce CYP2C19 and CYP3A4 to a clinically relevant extent. Lacosamide did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4, lacosamide given 200 mg twice a day) but C_{max} of midazolam was slightly increased (30 %). Lacosamide did not affect the pharmacokinetics of omeprazole (metabolised by CYP2C19 and CYP3A4, lacosamide given 300 mg twice a day).
The CYP2C19 inhibitor omeprazole (40 mg once daily) did not give rise to a clinically significant change in lacosamide exposure. Thus, moderate inhibitors of CYP2C19 are unlikely to affect systemic lacosamide exposure to a clinically relevant extent.
Caution is recommended in concomitant treatment with strong inhibitors of CYP2C9 (e.g. fluconazole) and CYP3A4 (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin), which may lead to increased systemic exposure of lacosamide. Such interactions have not been established *in vivo* but are possible based on *in vitro* data.

Strong enzyme inducers such as rifampicin or St. John’s wort (Hypericum perforatum) may moderately reduce the systemic exposure of lacosamide. Therefore, starting or ending treatment with these enzyme inducers should be done with caution.

Antiepileptic medicinal products

In interaction trials lacosamide did not significantly affect the plasma concentrations of carbamazepine

and valproic acid. Lacosamide plasma concentrations were not affected by carbamazepine and by valproic acid. Population pharmacokinetic analyses in different age groups estimated that concomitant treatment with other antiepileptic medicinal products known to be enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, in various doses) decreased the overall systemic exposure of lacosamide by 25 % in adults and 17 % in paediatric patients.

Oral contraceptives

In an interaction trial there was no clinically relevant interaction between lacosamide and the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel. Progesterone concentrations were not affected when the medicinal products were co-administered.

Others

Interaction trials showed that lacosamide had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. There was no clinically relevant interaction between lacosamide and metformin.
Co-administration of warfarin with lacosamide does not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.
Although no pharmacokinetic data on the interaction of lacosamide with alcohol are available, a pharmacodynamic effect cannot be excluded.
Lacosamide has a low protein binding of less than 15 %. Therefore, clinically relevant interactions with other medicinal products through competition for protein binding sites are considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all antiepileptic medicinal products, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy, however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.
Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

Risk related to lacosamide
There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). If women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated.

Breastfeeding

It is unknown whether lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Animal studies have shown excretion of lacosamide in breast milk. For precautionary measures, breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide.

Fertility

No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision.
Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials in adjunctive therapy in 1,308 patients with partial-onset seizures, a total of 61.9 % of patients randomised to lacosamide and 35.2 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) with lacosamide treatment were dizziness, headache, nausea and diplopia. They were usually mild to moderate in intensity. Some were dose-related and could be alleviated by reducing the dose. Incidence and severity of central nervous system (CNS) and gastrointestinal (GI) adverse reactions usually decreased over time.
In all of these controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12.2 % for patients randomised to lacosamide and 1.6 % for patients randomised to placebo. The most common adverse reaction resulting in discontinuation of lacosamide therapy was dizziness.
Incidence of CNS adverse reactions such as dizziness may be higher after a loading dose.

Based on the analysis of data from a non-inferiority monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine controlled release (CR), the most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) for lacosamide were headache and dizziness. The discontinuation rate due to adverse reactions was 10.6 % for patients treated with lacosamide and 15.6 % for patients treated with carbamazepine CR.

Tabulated list of adverse reactions

The table below shows the frequencies of adverse reactions which have been reported in clinical trials and post-marketing experience. The frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) and not known (frequency cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic disorders				Agranulocytosis(1)
Immune system disorders			Drug hypersensitivity(1)	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (1,2)
Psychiatric disorders		Depression Confusional state Insomnia(1)	Aggression Agitation(1) Euphoric mood(1) Psychotic disorder(1) Suicide attempt (1) Suicidal ideation Hallucination (1)	

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Balance disorder Memory impairment Cognitive disorder Somnolence Tremor Nystagmus Hypoesthesia Dysarthria Disturbance in attention Paraesthesia	Syncope(2) Coordination abnormal	Convulsion(3)
Eye disorders	Diplopia	Vision blurred		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo Tinnitus		
Cardiac disorders			Atrioventricular block(1,2) Bradycardia(1,2) Atrial Fibrillation (1,2) Atrial Flutter (1,2)	Ventricular tachyarrhythmia (1)
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Constipation Flatulence Dyspepsia Dry mouth Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal(2) Hepatic enzyme increased (> 2x ULN) (1)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash(1)	Angioedema(1) Urticaria(1)	Stevens-Johnson syndrome(1) Toxic epidermal necrolysis(1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms		
General disorders and administration site conditions		Gait disturbance Asthenia Fatigue Irritability Feeling drunk Injection site pain or discomfort (4) Irritation(4)	Erythema(4)	
Injury, poisoning and procedural complications		Fall Skin laceration Contusion		

(1) Adverse reactions reported in post marketing experience.
(2) See Description of selected adverse reactions.
(3) Reported in open-label studies.
(4) Local adverse reactions associated with intravenous administration.

Description of selected adverse reactions

The use of lacosamide is associated with dose-related increase in the PR interval. Adverse reactions associated with PR interval prolongation (e.g. atrioventricular block, syncope, bradycardia) may occur. In adjunctive clinical trials in epilepsy patients the incidence rate of reported first-degree AV Block is uncommon, 0.7 %, 0 %, 0.5 % and 0 % for lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg or placebo, respectively. No second- or higher degree AV Block was seen in these studies. However, cases with second- and third-degree AV Block associated with lacosamide treatment have been reported in post-marketing experience. In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR the extent of increase in PR interval was comparable between lacosamide and carbamazepine.
The incidence rate for syncope reported in pooled adjunctive therapy clinical trials is uncommon and did not differ between lacosamide (n=944) treated epilepsy patients (0.1 %) and placebo (n=364) treated epilepsy patients (0.3 %). In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, syncope was reported in 7/444 (1.6 %) lacosamide patients and in 1/442 (0.2 %) carbamazepine CR patients.
Atrial fibrillation or flutter were not reported in short term clinical trials; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

Laboratory abnormalities
Abnormalities in liver function tests have been observed in placebo-controlled trials with lacosamide in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant antiepileptic medicinal products. Elevations of ALT to ≥ 3x ULN occurred in 0.7 % (7/935) of Vimpat patients and 0 % (0/356) of placebo patients.

Multiorgan hypersensitivity reactions
Multiorgan hypersensitivity reactions (also known as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) have been reported in patients treated with some antiepileptic medicinal products. These reactions are variable in expression but typically present with fever and rash and can be associated with involvement of different organ systems. If multiorgan hypersensitivity reaction is suspected, lacosamide should be discontinued.

Paediatric population

The safety profile of lacosamide in placebo-controlled (see study details in section 5.1) and in open-label studies (n=408) in adjunctive therapy in children from 4 years of age was consistent with the safety profile observed in adults although the frequency of some adverse reactions (somnolence, vomiting and convulsion) was increased and additional adverse reactions (nasopharyngitis, pyrexia, pharyngitis, decreased appetite, lethargy and abnormal behaviour) have been reported in paediatric patients: nasopharyngitis (15.7 %), vomiting (14.7 %), somnolence (14.0 %), dizziness (13.5 %), pyrexia (13.0 %), convulsion (7.8 %), decreased appetite (5.9 %), pharyngitis (4.7 %), lethargy (2.7 %) and abnormal behaviour (1.7 %).
A total of 67.8 % of patients randomised to lacosamide and 58.1 % of patients randomised to placebo reported at least 1 adverse reaction.
Behavioural, cognition and emotional functioning were measured by the questionnaires Achenbach CBCL and BRIEF that were applied at baseline and throughout the studies and where mainly stable during the course of the trials.

Elderly population

In the monotherapy study comparing lacosamide to carbamazepine CR, the types of adverse reactions related to lacosamide in elderly patients (≥ 65 years of age) appear to be similar to that observed in patients less than 65 years of age. However, a higher incidence (≥ 5 % difference) of fall, diarrhoea and tremor has been reported in elderly patients compared to younger adult patients. The most frequent cardiac-related adverse reaction reported in elderly compared to the younger adult population was first-degree AV block. This was reported with lacosamide in 4.8 % (3/62) in elderly patients versus 1.6 % (6/382) in younger adult patients. The discontinuation rate due to adverse events

observed with lacosamide was 21.0 % (13/62) in elderly patients versus 9.2 % (35/382) in younger adult patients. These differences between elderly and younger adult patients were similar to those observed in the active comparator group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an accidental or intentional overdose of lacosamide are primarily associated with CNS and gastrointestinal system.

- The types of adverse reactions experienced by patients exposed to doses above 400 mg up to 800 mg were not clinically different from those of patients administered recommended doses of lacosamide.
- Reactions reported after an intake of more than 800 mg are dizziness, nausea, vomiting, seizures (generalised tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, shock and coma have also been observed. Fatalities have been reported in patients following an intake of acute single overdose of several grams of lacosamide.

Management

There is no specific antidote for overdose with lacosamide. Treatment of lacosamide overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX18

Mechanism of action

The active substance, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) is a functionalised amino acid.
The precise mechanism by which lacosamide exerts its antiepileptic effect in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes.

Pharmacodynamic effects

Lacosamide protected against seizures in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures and delayed kindling development.
In non-clinical experiments lacosamide in combination with levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate or gabapentin showed synergistic or additive anticonvulsant effects.

Clinical efficacy and safety
Adult population

Monotherapy

Efficacy of lacosamide as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine CR in 886 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial-onset seizures with or without secondary generalisation. The patients were randomised to carbamazepine CR or lacosamide, provided as tablets, in a 1:1 ratio. The dose was based on dose-response and ranged from 400 to 1,200 mg/day for carbamazepine CR and from 200 to 600 mg/day for lacosamide. The duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.
The estimated 6-month seizure freedom rates were 89.8 % for lacosamide-treated patients and 91.1 % for carbamazepine CR treated patients using the Kaplan-Meier survival analysis method. The adjusted absolute difference between treatments was -1.3 % (95 % CI: -5.5, 2.8). The Kaplan-Meier estimates of 12-month seizure freedom rates were 77.8 % for lacosamide-treated patients and 82.7 % for carbamazepine CR treated patients.
The 6-month seizure freedom rates in elderly patients of 65 and above (62 patients in lacosamide, 57 patients in carbamazepine CR) were similar between both treatment groups. The rates were also similar to those observed in the overall population. In the elderly population, the maintenance lacosamide dose was 200 mg/day in 55 patients (88.7 %), 400 mg/day in 6 patients (9.7 %) and the dose was escalated to over 400 mg/day in 1 patient (1.6 %).

Conversion to monotherapy
The efficacy and safety of lacosamide in conversion to monotherapy has been assessed in a historical-controlled, multicentre, double-blind, randomised trial. In this study, 425 patients aged 16 to 70 years with uncontrolled partial-onset seizures taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic medicinal products were randomised to be converted to lacosamide monotherapy (either 400 mg/day or 300 mg/day in a 3:1 ratio). In treated patients who completed titration and started withdrawing antiepileptic medicinal products (284 and 99 respectively), monotherapy was maintained in 71.5 % and 70.7 % of patients respectively for 57-105 days (median 71 days), over the targeted observation period of 70 days.

Adjunctive therapy
The efficacy of lacosamide as adjunctive therapy at recommended doses (200 mg/day, 400 mg/day) was established in 3 multicenter, randomised, placebo-controlled clinical trials with a 12-week maintenance period. Lacosamide 600 mg/day was also shown to be effective in controlled adjunctive therapy trials, although the efficacy was similar to 400 mg/day and patients were less likely to tolerate this dose because of CNS- and gastrointestinal-related adverse reactions. Thus, the 600 mg/day dose is not recommended. The maximum recommended dose is 400 mg/day. These trials, involving 1,308 patients with a history of an average of 23 years of partial-onset seizures, were designed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide when administered concomitantly with 1-3 antiepileptic medicinal products in patients with uncontrolled partial-onset seizures with or without secondary generalisation. Overall the proportion of subjects with a 50 % reduction in seizure frequency was 23 %, 34 %, and 40 % for placebo, lacosamide 200 mg/day and lacosamide 400 mg/day.

The pharmacokinetics and safety of a single loading dose of intravenous lacosamide were determined in a multicenter, open-label study designed to assess the safety and tolerability of rapid initiation of lacosamide using a single intravenous loading dose (including 200 mg) followed by twice daily oral dosing (equivalent to the intravenous dose) as adjunctive therapy in adult subjects 16 to 60 years of age with partial-onset seizures.

Paediatric population

Partial-onset seizures have a similar clinical expression in children from 4 years of age and in adults. The efficacy of lacosamide in children aged 4 years and older has been extrapolated from data of adolescents and adults with partial-onset seizures, for whom a similar response was expected provided the paediatric dose adaptations are established (see section 4.2) and safety has been demonstrated (see section 4.8).
The efficacy supported by the extrapolation principle stated above was confirmed by a double-blind, randomised, placebo-controlled study. The study consisted of an 8-week baseline period followed by a 6-week titration period. Eligible patients on a stable dose regimen of 1 to ≤ 3 antiepileptic medicinal

products, who still experienced at least 2 partial onset seizures during the 4 weeks prior to screening with seizure-free phase no longer than 21 days in the 8-week period prior to entry into the baseline period, were randomised to receive either placebo (n=172) or lacosamide (n=171).
Dosing was initiated at a dose of 2 mg/kg/day in subjects weighing less than 50 kg or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more in 2 divided doses. During the titration period, lacosamide doses were adjusted in 1or 2 mg/kg/day increments in subjects weighing less than 50 kg or 50 or 100 mg/day in subjects weighing 50 kg or more at weekly intervals to achieve the target maintenance period dose range.
Subjects must have achieved the minimum target dose for their body weight category for the final 3 days of the titration period to be eligible for entry into the 10-week maintenance period. Subjects were to remain on stable lacosamide dose throughout the maintenance period or were withdrawn and entered in the blinded taper period.
Statistically significant (p=0.0003) and clinically relevant reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was observed between the lacosamide and the placebo group. The percent reduction over placebo based on analysis of covariance was 31.72 % (95 % CI: 16.342,44.277).
Overall, the proportion of subjects with at least a 50 % reduction in partial-onset seizure frequency per 28 days from baseline to the maintenance period was 52.9 % in the lacosamide group compared with 33.3 % in the placebo group.
The quality of life assessed by the Pediatric Quality of Life Inventory indicated that subjects in both lacosamide and placebo groups had a similar and stable health-related quality of life during the entire treatment period.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After intravenous administration, C_{max} is reached at the end of infusion. The plasma concentration increases proportionally with dose after oral (100-800 mg) and intravenous (50-300 mg) administration.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg. Lacosamide is less than 15 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

95 % of the dose is excreted in the urine as lacosamide and metabolites. The metabolism of lacosamide has not been completely characterised.
The major compounds excreted in urine are unchanged lacosamide (approximately 40 % of the dose) and its O-desmethyl metabolite less than 30 %.
A polar fraction proposed to be serine derivatives accounted for approximately 20 % in urine, but was detected only in small amounts (0-2 %) in human plasma of some subjects. Small amounts (0.5-2 %) of additional metabolites were found in the urine.
In vitro data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite but the main contributing isoenzyme has not been confirmed *in vivo*. No clinically relevant difference in lacosamide exposure was observed comparing its pharmacokinetics in extensive metabolisers (EMs, with a functional CYP2C19) and poor metabolisers (PMs, lacking a functional CYP2C19). Furthermore an interaction trial with omeprazole (CYP2C19-inhibitor) demonstrated no clinically relevant changes in lacosamide plasma concentrations indicating that the importance of this pathway is minor. The plasma concentration of O-desmethyl-lacosamide is approximately 15 % of the concentration of lacosamide in plasma. This major metabolite has no known pharmacological activity.

Elimination

Lacosamide is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation. After oral and intravenous administration of radiolabeled lacosamide, approximately 95 % of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5 % in the faeces. The elimination half-life of lacosamide is approximately 13 hours. The pharmacokinetics is dose-proportional and constant over time, with low intra- and inter-subject variability. Following twice daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved after a 3 day period. The plasma concentration increases with an accumulation factor of approximately 2.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to 100 mg twice daily oral administration.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.

Renal impairment
The AUC of lacosamide was increased by approximately 30 % in mildly and moderately and 60 % in severely renal impaired patients and patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis compared to healthy subjects, whereas C_{max} was unaffected.
Lacosamide is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, AUC of lacosamide is reduced by approximately 50 %. Therefore, dosage supplementation following haemodialysis is recommended (see section 4.2). The exposure of the O-desmethyl metabolite was several-fold increased in patients with moderate and severe renal impairment. In absence of haemodialysis in patients with end-stage renal disease, the levels were increased and continuously rising during the 24-hour sampling. It is unknown whether the increased metabolite exposure in end-stage renal disease subjects could give rise to adverse effects but no pharmacological activity of the metabolite has been identified.

Hepatic impairment
Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50 % higher AUC_{norm}). The higher exposure was partly due to a reduced renal function in the studied subjects. The decrease in non-renal clearance in the patients of the study was estimated to give a 20 % increase in the AUC of lacosamide. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly (over 65 years of age)
In a study in elderly men and women including 4 patients > 75 years of age, AUC was about 30 and 50 % increased compared to young men, respectively. This is partly related to lower body weight. The body weight normalized difference is 26 and 23 %, respectively. An increased variability in exposure was also observed. The renal clearance of lacosamide was only slightly reduced in elderly subjects in this study.
A general dose reduction is not considered to be necessary unless indicated due to reduced renal function (see section 4.2).

Paediatric population
The paediatric pharmacokinetic profile of lacosamide was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in one placebo-controlled randomised study and three open-label studies in 414 children with epilepsy aged 6 months to 17 years. The administered lacosamide doses ranged from 2 to 17.8 mg/kg/day in twice daily intake, with a maximum of 600 mg/day for children weighing 50 kg or more.
The typical plasma clearance was estimated to be 1.04 L/h, 1.32 L/h and 1.86 L/h for children weighing 20 kg, 30 kg and 50 kg respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 1.92 L/h in adults (70 kg body weight).

5.3 Preclinical safety data

In the toxicity studies, the plasma concentrations of lacosamide obtained were similar or only marginally higher than those observed in patients, which leaves low or non-existing margins to human exposure.
A safety pharmacology study with intravenous administration of lacosamide in anesthetised dogs showed transient increases in PR interval and QRS complex duration and decreases in blood pressure most likely due to a cardiodepressant action. These transient changes started in the same concentration range as after maximum recommended clinical dosing. In anesthetised dogs and Cynomolgus monkeys, at intravenous doses of 15-60 mg/kg, slowing of atrial and ventricular conductivity, atrioventricular block and atrioventricular dissociation were seen.
In the repeated dose toxicity studies, mild reversible liver changes were observed in rats starting at about 3 times the clinical exposure. These changes included an increased organ weight, hypertrophy of hepatocytes, increases in serum concentrations of liver enzymes and increases in total cholesterol and triglycerides. Apart from the hypertrophy of hepatocytes, no other histopathologic changes were observed.
In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but an increase in numbers of stillborn pups and pup deaths in the peripartum period, and slightly reduced live litter sizes and pup body weights were observed at maternal toxic doses in rats corresponding to systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, data are insufficient to fully characterise the embryofetotoxic and teratogenic potential of lacosamide.
Studies in rats revealed that lacosamide and/or its metabolites readily crossed the placental barrier.
In juvenile rats and dogs, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult animals. In juvenile rats, a reduced body weight was observed at systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. In juvenile dogs, transient and dose-related CNS clinical signs started to be observed at systemic exposure levels below the expected clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

water for injections
sodium chloride
hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at temperatures up to 25°C for product mixed with the diluents mentioned in 6.6 and stored in glass or PVC bags.
From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.
For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Colourless type I glass vial with a chlorobutyl rubber closure coated with a fluoropolymer.
Packs of 1x20 ml and 5x20 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Product with particulate matter or discolouration should not be used.
This medicinal product is for single use only, any unused solution should be discarded.
Vimpat solution for infusion was found to be physically compatible and chemically stable when mixed with the following diluents for at least 24 hours and stored in glass or PVC bags at temperatures up to 25°C.
Diluents:
sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection
glucose 50 mg/ml (5 %) solution for injection
lactated Ringer's solution for injection.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/016-017

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 August 2008
Date of latest renewal: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu/

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Aesica Pharmaceuticals GmbH Alfred-Nobel Strasse 10 D-40789 Monheim am Rhein Germany	or	UCB Pharma S.A. Chemin du Foriest B-1420 Braine- l'Alleud Belgium

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted

- At the request of the European Medicines Agency
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 50 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
56 film-coated tablets
168 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablet
14 x 1 film-coated tablet
28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/001 14 film-coated tablets
EU/1/08/470/002 56 film-coated tablets
EU/1/08/470/003 168 film-coated tablets
EU/1/08/470/020 56 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/024 14 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/025 28 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 50 mg
<Justification for not including Braille accepted> 56 x 1 and 14 x 1 film-coated tablet

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 100 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 100 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
56 film-coated tablets
168 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablet
14 x 1 film-coated tablet
28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/004 14 film-coated tablets
EU/1/08/470/005 56 film-coated tablets
EU/1/08/470/006 168 film-coated tablets
EU/1/08/470/021 56 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/026 14 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/027 28 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 100 mg
<Justification for not including Braille accepted> 56 x 1 and 14 x 1 film-coated tablet

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 100 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 150 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
56 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablet
14 x 1 film-coated tablet
28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/007 14 film-coated tablets
EU/1/08/470/008 56 film-coated tablets
EU/1/08/470/022 56 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/028 14 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/029 28 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 150 mg
<Justification for not including Braille accepted> 56 x 1 and 14 x 1 film-coated tablet

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

MULTIPACKS ONLY
Carton of 168 film-coated tablets containing 3 Cartons of 56 film-coated tablets (with Blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 150 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Multipack: 168 (3 packs of 56) film-coated tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

MULTIPACKS ONLY
Intermediate Carton
Carton of 56 film-coated tablets 150 mg (without Blue Box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 150 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

56 film-coated tablets. Component of a multipack, can’t be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 150 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
56 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablet
14 x 1 film-coated tablet
28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/010 14 film-coated tablets
EU/1/08/470/011 56 film-coated tablets
EU/1/08/470/023 56 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/030 14 x 1 film-coated tablet
EU/1/08/470/031 28 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 200 mg
<Justification for not including Braille accepted> 56 x 1 and 14 x 1 film-coated tablet

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

MULTIPACKS ONLY
Carton of 168 film-coated tablets containing 3 Cartons of 56 film-coated tablets (with Blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Multipack: 168 (3 packs of 56) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/012

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 200 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

MULTIPACKS ONLY
Intermediate Carton
Carton of 56 film-coated tablets 200 mg (without Blue Box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

56 film-coated tablets. Component of a multipack, can’t be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/012

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 200 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Outer carton - treatment initiation pack containing 4 cartons of 14 film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg
film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Vimpat 50 mg
1 film-coated tablet contains 50 mg lacosamide.
Vimpat 100 mg
1 film-coated tablet contains 100 mg lacosamide.
Vimpat 150 mg
1 film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.
Vimpat 200 mg
1 film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Treatment initiation pack
Each pack of 56 film-coated tablets for a 4-week treatment schedule contains:
14 film-coated tablets of Vimpat 50 mg
14 film-coated tablets of Vimpat 100 mg
14 film-coated tablets of Vimpat 150 mg
14 film-coated tablets of Vimpat 200 mg

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/013

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Intermediate Carton
Carton 14 tablets – week 1

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 50 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
Week 1

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/013

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Blister label – week 1

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Week 1

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Intermediate Carton
Carton 14 tablets – week 2

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 100 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 100 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
Week 2

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/013

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Blister label – week 2

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 100 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Week 2

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Intermediate Carton
Carton 14 tablets – week 3

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 150 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
Week 3

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/013

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Blister label – week 3

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 150 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Week 3

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Intermediate Carton
Carton 14 tablets – week 4

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
Week 4

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/013

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 200 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

TREATMENT INITIATION PACK ONLY

Blister label – week 4

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Week 4

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

Outer carton / bottle

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 10 mg/ml syrup
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of syrup contains 10 mg lacosamide.
1 bottle of 200 ml contains 2,000 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sorbitol (E420), sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), aspartame (E951), and sodium.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

200 ml syrup with measuring cup and oral syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use. *(only for the outer carton)*
Oral use
Shake well before use.
Children from 4 years and adolescents under 50 kg: use the oral syringe.
Patients weighing 50 kg or more: use the measuring cup.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
After first opening, bottle may be used for up to 2 months.
Opening date *(only for the outer carton)*

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not refrigerate.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/018

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vimpat 10 mg/ml *(only for the outer carton)*

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 10 mg/ml solution for infusion
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of solution for infusion contains 10 mg lacosamide.
1 vial of 20 ml contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium chloride, hydrochloric acid, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 x 20 ml solution for infusion
200 mg/20 ml
5 x 20 ml solution for infusion

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused solution should be discarded.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/016
EU/1/08/470/017

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

Vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 10 mg/ml solution for infusion
lacosamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of solution contains 10 mg lacosamide.
1 vial of 20 ml contains 200 mg lacosamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium chloride, hydrochloric acid, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

200 mg/20 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only. Read the package leaflet before use.
IV use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/016
EU/1/08/470/017

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Vimpat 100 mg film-coated tablets
Vimpat 150 mg film-coated tablets
Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1. What Vimpat is and what it is used for
2. What you need to know before you take Vimpat
3. How to take Vimpat
4. Possible side effects
5. How to store Vimpat
6. Contents of the pack and other information

1. What Vimpat is and what it is used for

What Vimpat is
Vimpat contains lacosamide. This belongs to a group of medicines called “antiepileptic medicines”. These medicines are used to treat epilepsy.
- You have been given this medicine to lower the number of fits (seizures) you have.

What Vimpat is used for
- Vimpat is used in adults, adolescents and children aged 4 years and older.
- It is used to treat a certain type of epilepsy characterised by the occurrence of partial-onset seizure with or without secondary generalisation.
- In this type of epilepsy, fits first affect only one side of your brain. However, these may then spread to larger areas on both sides of your brain.
- Vimpat may be used on its own or with other antiepileptic medicines.

2. What you need to know before you take Vimpat

Do not take Vimpat
- if you are allergic to lacosamide, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure whether you are allergic, please discuss with your doctor.
- if you have a certain type of heart beat problem called second- or third-degree AV block.

Do not take Vimpat if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking Vimpat if:
- you have thoughts of harming or killing yourself. A small number of people being treated with antiepileptic medicinal products such as lacosamide have had thoughts of harming or killing

themselves. If you have any of these thoughts at any time, tell your doctor straight away.
- you have a heart problem that affects the beat of your heart and you often have a particulary slow, fast or irregular heart beat (such as AV block, atrial fibrillation and atrial flutter).
- you have severe heart disease such as heart failure or have had a heart attack.
- you are often dizzy or fall over. Vimpat may make you dizzy - this could increase the risk of accidental injury or a fall. This means that you should take care until you are used to the effects of this medicine.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.
If you are taking Vimpat and you are experiencing symptoms of abnormal heartbeat (such as slow, rapid or irregular heartbeat, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting), seek medical advice immediately (see section 4).

Children under 4 years
Vimpat is not recommended for children aged under 4 years. This is because we do not yet know whether it will work and whether it is safe for children in this age group.

Other medicines and Vimpat
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines that affect your heart - this is because Vimpat can also affect your heart:
- medicines to treat heart problems;
- medicines which can increase the “PR interval” on a scan of the heart (ECG or electrocardiogram) such as medicines for epilepsy or pain called carbamazepine, lamotrigine or pregabalin;
- medicines used to treat certain types of irregular heart beat or heart failure.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.

Also tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines - this is because they may increase or decrease the effect of Vimpat on your body:
- medicines for fungal infections called fluconazole, itraconazole or ketoconazole;
- a medicine for HIV called ritonavir;
- medicines used to treat bacterial infections called clarithromycin or rifampicin;
- a herbal medicine used to treat mild anxiety and depression called St. John’s wort.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.

Vimpat with alcohol
As a safety precaution do not take Vimpat with alcohol.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

It is not recommended to take Vimpat if you are pregnant or breast-feeding, as the effects of Vimpat on pregnancy and the unborn baby or the new-born child are not known. Also, it is not known whether Vimpat passes into breast milk. Seek advice immediately from your doctor if you get pregnant or are planning to become pregnant. They will help you decide if you should take Vimpat or not.

Do not stop treatment without talking to your doctor first as this could increase your fits (seizures). A worsening of your disease can also harm your baby.

Driving and using machines
Do not drive, cycle or use any tools or machines until you know how this medicine affects you. This is because Vimpat may make you feel dizzy or cause blurred vision.

3. How to take Vimpat

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Taking Vimpat
- Take Vimpat twice each day - once in the morning and once in the evening.
- Try to take it at about the same time each day.
- Swallow the Vimpat tablet with a glass of water.
- You may take Vimpat with or without food.

You will usually start by taking a low dose each day and your doctor will slowly increase this over a number of weeks. When you reach the dose that works for you, this is called the “maintenance dose”, you then take the same amount each day. Vimpat is used as a long term treatment. You should continue to take Vimpat until your doctor tells you to stop.

How much to take
Listed below are the normal recommended doses of Vimpat for different age groups and weights. Your doctor may prescribe a different dose if you have problems with your kidneys or with your liver.

Adolescents and children weighing 50 kg or more and adults
<u>When you take Vimpat on its own</u>
The usual starting dose of Vimpat is 50 mg twice a day.
Your doctor may also prescribe a starting dose of 100 mg of Vimpat twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg. This will be until you reach a maintenance dose between 100 mg and 300 mg twice a day.

<u>When you take Vimpat with other antiepileptic medicines</u>
The usual starting dose of Vimpat is 50 mg twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg. This will be until you reach a maintenance dose between 100 mg and 200 mg twice a day.

If you weigh 50 kg or more, your doctor may decide to start Vimpat treatment with a single “loading” dose of 200 mg. You would then start your ongoing maintenance dose 12 hours later.

Children and adolescent weighing less than 50 kg
The dose depends on their body weight. They usually start treatment with the syrup and only change to tablets if they are able to take tablets and get the correct dose with the different tablet strengths. The doctor will prescribe the formulation that is best suited to them.

If you take more Vimpat than you should
If you have taken more Vimpat than you should, contact your doctor immediately. Do not try to drive. You may experience:
- dizziness;
- feeling sick (nausea) or being sick (vomiting);
- fits (seizures), heart beat problems such a slow, fast or irregular heart beat, coma or a fall in blood pressure with rapid heartbeat and sweating.

If you forget to take Vimpat
- If you have missed a dose within the first 6 hours of the scheduled dose, take it as soon as you remember.
- If you have missed a dose beyond the first 6 hours of the scheduled dose, do not take the missed tablet anymore. Instead take Vimpat at the next time that you would normally take it.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Vimpat
- Do not stop taking Vimpat without talking to your doctor, as your epilepsy may come back again or become worse.
- If your doctor decides to stop your treatment with Vimpat, they will tell you how to decrease the dose step by step.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Nervous system side effects such as dizziness may be higher after a single “loading” dose.

Talk to your doctor or pharmacist if you get any of the following:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- Headache;
- Feeling dizzy or sick (nausea);
- Double vision (diplopia).

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Problems in keeping your balance, shaking (tremor), tingling (paresthesia) or muscle spasms, falling easily and getting bruises;
- Troubles with your memory, thinking or finding words, confusion;
- Rapid and uncontrollable movements of the eyes (nystagmus), blurred vision;
- A spinning sensation (vertigo), feeling drunk;
- Being sick (vomiting), dry mouth, constipation, indigestion, excessive gas in the stomach or bowel, diarrhoea;
- Decreased feeling or sensitivity, difficulty in articulating words, disturbance in attention;
- Noise in the ear such as buzzing, ringing or whistling;
- Irritability, trouble sleeping, depression;
- Sleepiness, tiredness or weakness (asthenia);
- Itching, rash.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- Slow heart rate, palpitations, irregular pulse or other changes in the electrical activity of your heart (conduction disorder);
- Exaggerated feeling of wellbeing, seeing and/or hearing things which are not there;
- Allergic reaction to medicine intake, hives;
- Blood tests may show abnormal liver function, liver injury;
- Thoughts of harming or killing yourself or attempting suicide: tell your doctor straight away;
- Feeling angry or agitated;
- Abnormal thinking or losing touch with reality;
- Serious allergic reaction which causes swelling of the face, throat, hands, feet, ankles, or lower legs;
- Fainting;
- Difficulties in coordinating your movements or walking.

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Abnormal rapid heartbeat (ventricular tachyarrhythmia);
- A sore throat, high temperature and getting more infections than usual. Blood tests may show a severe decrease in a specific class of white blood cells (agranulocytosis);
- A serious skin reaction which may include a high temperature and other flu-like symptoms, a rash on the face, extended rash, swollen glands (enlarged lymph nodes). Blood tests may show increased levels of liver enzymes and a type of white blood cell (eosinophilia);
- A widespread rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens–Johnson syndrome), and a more severe form causing skin peeling in more than 30 % of the body surface (toxic epidermal necrolysis);
- Convulsion.

Additional side effects in children

Common: may affect up to 1 in 10 children
- Runny nose (nasopharyngitis);
- Fever (pyrexia);
- Sore throat (pharyngitis);
- Eating less than usual.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 children
- Feeling sleepy or lacking in energy (lethargy).

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Changes in behaviour, not acting like themselves.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vimpat

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vimpat contains
- The active substance is lacosamide.
  One tablet of Vimpat 50 mg contains 50 mg lacosamide.
  One tablet of Vimpat 100 mg contains 100 mg lacosamide.
  One tablet of Vimpat 150 mg contains 150 mg lacosamide.
  One tablet of Vimpat 200 mg contains 200 mg lacosamide.

- The other ingredients are:
  Tablet core: microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose (low substituted), colloidal anhydrous silica, crospovidone (polyplasdone XL-10 Pharmaceutical Grade), magnesium stearate.
  Film-coat: polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide (E171), colourants*.
  ***** The colourants are:
  50 mg tablet: red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), indigo carmine aluminium lake (E132).
  100 mg tablet: yellow iron oxide (E172).
  150 mg tablet: yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).
  200 mg tablet: indigo carmine aluminium lake (E132).

What Vimpat looks like and contents of the pack

- Vimpat 50 mg are pinkish, oval film-coated tablets of approximately 10.4 mm x 4.9 mm with a debossed 'SP' on one side and '50' on the other side.
- Vimpat 100 mg are dark yellow, oval film-coated tablets of approximately 13.2 mm x 6.1 mm with a debossed 'SP' on one side and '100' on the other side.
- Vimpat 150 mg are salmon, oval film-coated tablets of approximately 15.1 mm x 7.0 mm with a debossed 'SP' on one side and '150' on the other side.
- Vimpat 200 mg are blue, oval film-coated tablets of approximately 16.6 mm x 7.8 mm with a debossed 'SP' on one side and '200' on the other side.

Vimpat is available in packs of 14, 28, 56, 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablets and in multipacks comprising 3 cartons, each containing 56 tablets. The 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet packs are available as perforated unit dose PVC/PVDC blisters sealed with an aluminium foil, all other packs are available with standard PVC/PVDC blisters sealed with an aluminium foil. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Manufacturer
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium.
or
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

This leaflet was last revised in {month/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

Package leaflet: Information for the patient

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Vimpat 100 mg film-coated tablets
Vimpat 150 mg film-coated tablets
Vimpat 200 mg film-coated tablets
lacosamide

The treatment initiation pack is only suitable in adolescents and children weighing 50 kg or more and in adults.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1. What Vimpat is and what it is used for
2. What you need to know before you take Vimpat
3. How to take Vimpat
4. Possible side effects
5. How to store Vimpat
6. Contents of the pack and other information

1. What Vimpat is and what it is used for

What Vimpat is
Vimpat contains lacosamide. This belongs to a group of medicines called “antiepileptic medicines”. These medicines are used to treat epilepsy.
- You have been given this medicine to lower the number of fits (seizures) you have.

What Vimpat is used for
- Vimpat is used in adolescents and children aged 4 years and older weighing 50 kg or more and in adults.
- It is used to treat a certain type of epilepsy characterised by the occurrence of partial-onset seizure with or without secondary generalisation.
- In this type of epilepsy, fits first affect only one side of your brain. However, these may then spread to larger areas on both sides of your brain.
- Vimpat may be used on its own or with other antiepileptic medicines.

2. What you need to know before you take Vimpat

Do not take Vimpat
- if you are allergic to lacosamide, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure whether you are allergic, please discuss with your doctor.
- if you have a certain type of heart beat problem called second- or third-degree AV block.

Do not take Vimpat if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking Vimpat if:
- you have thoughts of harming or killing yourself. A small number of people being treated with antiepileptic medicinal products such as lacosamide have had thoughts of harming or killing themselves. If you have any of these thoughts at any time, tell your doctor straight away.
- you have a heart problem that affects the beat of your heart and you often have a particulary slow, fast or irregular heart beat (such as AV block, atrial fibrillation and atrial flutter).
- you have severe heart disease such as heart failure or have had a heart attack.
- you are often dizzy or fall over. Vimpat may make you dizzy - this could increase the risk of accidental injury or a fall. This means that you should take care until you are used to the effects of this medicine.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.
If you are taking Vimpat and you are experiencing symptoms of abnormal heartbeat (such as slow, rapid or irregular heartbeat, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting), seek medical advice immediately (see section 4).
Children under 4 years
Vimpat is not recommended for children aged under 4 years. This is because we do not yet know whether it will work and whether it is safe for children in this age group.

Other medicines and Vimpat
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines that affect your heart - this is because Vimpat can also affect your heart:
- medicines to treat heart problems;
- medicines which can increase the “PR interval” on a scan of the heart (ECG or electrocardiogram) such as medicines for epilepsy or pain called carbamazepine, lamotrigine or pregabalin;
- medicines used to treat certain types of irregular heart beat or heart failure.

If any of the above apply to you (or you are not sure) talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.

Also tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines - this is because they may increase or decrease the effect of Vimpat on your body:
- medicines for fungal infections called fluconazole, itraconazole or ketoconazole;
- a medicine for HIV called ritonavir;
- medicines for bacterial infections called clarithromycin or rifampicin;
- a herbal medicine used to treat mild anxiety and depression called St. John’s wort.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.

Vimpat with alcohol
As a safety precaution do not take Vimpat with alcohol.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

It is not recommended to take Vimpat if you are pregnant or breast-feeding, as the effects of Vimpat on pregnancy and the unborn baby or the new-born child are not known. Also, it is not known whether Vimpat passes into the breast milk. Seek advice immediately from your doctor if you get pregnant or are planning to become pregnant. They will help you decide if you should take Vimpat or not.

Do not stop treatment without talking to your doctor first as this could increase your fits (seizures). A worsening of your disease can also harm your baby.

Driving and using machines
Do not drive, cycle or use any tools or machines until you know how this medicine affects you. This is because Vimpat may make you feel dizzy or cause blurred vision.

3. How to take Vimpat

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Taking Vimpat
- Take Vimpat twice each day - once in the morning and once in the evening.
- Try to take it at about the same time each day.
- Swallow the Vimpat tablet with a glass of water.
- You may take Vimpat with or without food.

You will usually start by taking a low dose each day and your doctor will slowly increase this over a number of weeks. When you reach the dose that works for you, this is called the “maintenance dose”, you then take the same amount each day. Vimpat is used as a long term treatment. You should continue to take Vimpat until your doctor tells you to stop.

How much to take
Listed below are the normal recommended doses of Vimpat for different age groups and weights. Your doctor may prescribe a different dose if you have problems with your kidneys or with your liver.

Adolescents and children weighing 50 kg or more and adults only
<u>When you take Vimpat on its own</u>
The usual starting dose of Vimpat is 50 mg twice a day.
Your doctor may also prescribe a starting dose of 100 mg of Vimpat twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg. This will be until you reach a maintenance dose between 100 mg and 300 mg twice a day.

<u>When you take Vimpat with other antiepileptic medicines</u>
- Start of the treatment (the first 4 weeks)
This pack (treatment initiation pack) is used when you start your treatment with Vimpat.
The pack contains 4 different packages for the first 4 weeks of treatment, one package for each week.
Each package has 14 tablets, corresponding to 2 tablets per day for 7 days.
Each package contains a different dosage strength of Vimpat, so you will increase your dose gradually.
You will start your treatment with a low dose of Vimpat, usually 50 mg twice a day, and increase it week by week. The usual dose that may be taken per day for each of the first 4 weeks of treatment is shown in the following table. Your doctor will tell you whether you need all 4 packages.

Table: Start of the treatment (the first 4 weeks)

Week	Package to be used	First dose (in the morning)	Second dose (in the evening)	TOTAL daily dose
Week 1	Package marked "Week 1"	50 mg (1tablet Vimpat 50 mg)	50 mg (1 tablet Vimpat 50 mg)	100 mg
Week 2	Package marked "Week 2"	100 mg (1 tablet Vimpat 100 mg)	100 mg (1 tablet Vimpat 100 mg)	200 mg
Week 3	Package marked "Week 3"	150 mg (1 tablet Vimpat 150 mg)	150 mg (1 tablet Vimpat 150 mg)	300 mg
Week 4	Package marked "Week 4"	200 mg (1 tablet Vimpat 200 mg)	200 mg (1 tablet Vimpat 200 mg)	400 mg

- Maintenance treatment (after the first 4 weeks)
After the first 4 weeks of treatment, your doctor may adjust the dose with which you will continue your long term treatment. This dose is called a maintenance dose and will depend on how you respond to Vimpat. For most patients the maintenance dose is between 200 mg and 400 mg per day.

Children and adolescents below 50 kg
The treatment initiation pack is not suitable for children and adolescents weighing less than 50 kg.

If you take more Vimpat than you should
If you have taken more Vimpat than you should, contact your doctor immediately. Do not try to drive. You may experience:
- dizziness;
- feeling sick (nausea) or being sick (vomiting);
- fits (seizures), heart beat problems such as a slow, fast or irregular heart beat, coma or a fall in blood pressure with rapid heartbeat and sweating.

If you forget to take Vimpat
- If you have missed a dose within the first 6 hours of the scheduled dose, take it as soon as you remember.
- If you have missed a dose beyond the first 6 hours of the scheduled dose, do not take the missed tablet anymore. Instead take Vimpat at the next time that you would normally take it.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Vimpat
- Do not stop taking Vimpat without talking to your doctor, as your epilepsy may come back again or become worse.
- If your doctor decides to stop your treatment with Vimpat, they will tell you how to decrease the dose step by step.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Talk to your doctor or pharmacist if you get any of the following:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- Headache;
- Feeling dizzy or sick (nausea);
- Double vision (diplopia).

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Problems in keeping your balance, shaking (tremor), tingling (paresthesia) or muscle spasms, falling easily and getting bruises;
- Troubles with your memory, thinking or finding words, confusion;
- Rapid and uncontrollable movements of the eyes (nystagmus), blurred vision;
- A spinning sensation (vertigo), feeling drunk;
- Being sick (vomiting), dry mouth, constipation, indigestion, excessive gas in the stomach or bowel, diarrhoea;
- Decreased feeling or sensitivity, difficulty in articulating words, disturbance in attention;
- Noise in the ear such as buzzing, ringing or whistling;
- Irritability, trouble sleeping, depression;
- Sleepiness, tiredness, or weakness (asthenia);
- Itching, rash.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- Slow heart rate, palpitations, irregular pulse or other changes in the electrical activity of your heart (conduction disorder);
- Exaggerated feeling of wellbeing, seeing and/or hearing things which are not there;
- Allergic reaction to medicine intake, hives;
- Blood tests may show abnormal liver function, liver injury;
- Thoughts of harming or killing yourself or attempting suicide: tell your doctor straight away;
- Feeling angry or agitated;
- Abnormal thinking or losing touch with reality;
- Serious allergic reaction which causes swelling of the face, throat, hands, feet, ankles, or lower legs;
- Fainting;
- Difficulties in coordinating your movements or walking.

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Abnormal rapid heartbeat (ventricular tachyarrhythmia);
- A sore throat, high temperature and getting more infections than usual. Blood tests may show a severe decrease in a specific class of white blood cells (agranulocytosis);
- A serious skin reaction which may include a high temperature and other flu-like symptoms, a rash on the face, extended rash, swollen glands (enlarged lymph nodes). Blood tests may show increased levels of liver enzymes and a type of white blood cell (eosinophilia);
- A widespread rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens–Johnson syndrome), and a more severe form causing skin peeling in more than 30 % of the body surface (toxic epidermal necrolysis);
- Convulsion.

Additional side effects in children

Common: may affect up to 1 in 10 children
- Runny nose (nasopharyngitis);
- Fever (pyrexia);
- Sore throat (pharyngitis);
- Eating less than usual.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 children
- Feeling sleepy or lacking in energy (lethargy).

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Changes in behaviour, not acting like themselves.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vimpat

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vimpat contains

- The active substance is lacosamide.
  One tablet of Vimpat 50 mg contains 50 mg lacosamide.
  One tablet of Vimpat 100 mg contains 100 mg lacosamide.
  One tablet of Vimpat 150 mg contains 150 mg lacosamide.
  One tablet of Vimpat 200 mg contains 200 mg lacosamide.

- The other ingredients are:
  Tablet core: microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose (low substituted), colloidal anhydrous silica, crospovidone (polyplasdone XL-10 Pharmaceutical Grade), magnesium stearate.
  Film-coat: polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide (E171), colourants*.
  ***** The colourants are:
  50 mg tablet: red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), indigo carmine aluminium lake (E132).
  100 mg tablet: yellow iron oxide (E172).
  150 mg tablet: yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).
  200 mg tablet: indigo carmine aluminium lake (E132).

What Vimpat looks like and contents of the pack

- Vimpat 50 mg are pinkish, oval film-coated tablets of approximately 10.4 mm x 4.9 mm with a debossed ‘SP’ on one side and ‘50’ on the other side.
- Vimpat 100 mg are dark yellow, oval film-coated tablets of approximately 13.2 mm x 6.1 mm with a debossed ‘SP’ on one side and ‘100’ on the other side.
- Vimpat 150 mg are salmon, oval film-coated tablets of approximately 15.1 mm x 7.0 mm with a debossed ‘SP’ on one side and ‘150’ on the other side.
- Vimpat 200 mg are blue, oval film-coated tablets of approximately 16.6 mm x 7.8 mm with a debossed ‘SP’ on one side and ‘200’ on the other side.

The treatment initiation pack contains 56 film-coated tablets in 4 packages:

- the package marked ‘Week 1’contains 14 tablets of 50 mg,
- the package marked ‘Week 2’ contains 14 tablets of 100 mg,
- the package marked ‘Week 3’ contains 14 tablets of 150 mg,
- the package marked ‘Week 4’ contains 14 tablets of 200 mg.

Marketing Authorisation Holder
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Manufacturer
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium.
or
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka

Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

This leaflet was last revised in {month/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

Package leaflet: Information for the patient

Vimpat 10 mg/ml syrup
lacosamide

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1. What Vimpat is and what it is used for
2. What you need to know before you take Vimpat
3. How to take Vimpat
4. Possible side effects
5. How to store Vimpat
6. Contents of the pack and other information

1. What Vimpat is and what it is used for

What Vimpat is
Vimpat contains lacosamide. This belongs to a group of medicines called “antiepileptic medicines”. These medicines are used to treat epilepsy.
- You have been given this medicine to lower the number of fits (seizures) you have.

What Vimpat is used for
- Vimpat is used in adults, adolescents and children aged 4 years and older.
- It is used to treat a certain type of epilepsy characterised by the occurrence of partial-onset seizure with or without secondary generalisation.
- In this type of epilepsy, fits first affect only one side of your brain. However, these may then spread to larger areas on both sides of your brain.
- Vimpat may be used on its own or with other antiepileptic medicines.

2. What you need to know before you take Vimpat

Do not take Vimpat
- if you are allergic to lacosamide, or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6). If you are not sure whether you are allergic, please discuss with your doctor.
- if you have a certain type of heart beat problem called second- or third-degree AV block.

Do not take Vimpat if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking Vimpat if:
- you have thoughts of harming or killing yourself. A small number of people being treated with antiepileptic medicinal products such as lacosamide have had thoughts of harming or killing themselves. If you have any of these thoughts at any time, tell your doctor straight away.
- you have a heart problem that affects the beat of your heart and you often have a particulary slow, fast or irregular heart beat (such as AV block, atrial fibrillation or atrial flutter).
- you have severe heart disease such as heart failure or have had a heart attack.
- you are often dizzy or fall over. Vimpat may make you dizzy – this could increase the risk of accidental injury or a fall. This means that you should take care until you are used to the effects of this medicine.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.
If you are taking Vimpat and you are experiencing symptoms of abnormal heartbeat (such as slow, rapid or irregular heartbeat, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting), seek medical advice immediately (see section 4).

Children under 4 years
Vimpat is not recommended for children aged under 4 years. This is because we do not yet know whether it will work and whether it is safe for children in this age group.

Other medicines and Vimpat
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines that affect your heart - this is because Vimpat can also affect your heart:
- medicines to treat heart problems;
- medicines which can increase the “PR interval” on a scan of the heart (ECG or electrocardiogram) such as medicines for epilepsy or pain called carbamazepine, lamotrigine or pregabalin;
- medicines used to treat certain types of irregular heart beat or heart failure.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.

Also tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines - this is because they may increase or decrease the effect of Vimpat on your body:
- medicines for fungal infections called fluconazole, itraconazole or ketoconazole;
- a medicine for HIV called ritonavir;
- medicines for bacterial infections called clarithromycin or rifampicin;
- a herbal medicine used to treat mild anxiety and depression called St. John’s wort.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vimpat.

Vimpat with alcohol
As a safety precaution do not take Vimpat with alcohol.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

It is not recommended to take Vimpat if you are pregnant or breast-feeding, as the effects of Vimpat on pregnancy and the unborn baby or the new-born child are not known. Also, it is not known whether Vimpat passes into the breast milk. Seek advice immediately from your doctor if you get pregnant or are planning to become pregnant. They will help you decide if you should take Vimpat or not.

Do not stop treatment without talking to your doctor first as this could increase your fits (seizures). A worsening of your disease can also harm your baby.

Driving and using machines
Do not drive, cycle or use any tools or machines until you know how this medicine affects you. This is because Vimpat may make you feel dizzy or cause blurred vision.

Vimpat contains sorbitol, sodium, sodium methyl parahydroxybenzoate and aspartame
- Sorbitol (a type of sugar): If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.
- Sodium (salt):
  - there are 7.09 mg sodium in each graduation mark (5 ml) of the measuring cup. If you take more than 3 graduation marks of syrup each day and are on a controlled sodium diet, take this into consideration.
  - there are 3.5 mg sodium in each 2.5 ml dose from the oral syringe. If you take more than 12.5 ml of syrup each day and are on a controlled sodium diet, take this into consideration.
- Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219) may cause allergic reactions (possibly delayed).
- Aspartame (E951): a source of phenylalanine. This substance may be harmful for people with phenylketonuria (a rare metabolic disease).

3. How to take Vimpat

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Taking Vimpat
- Take Vimpat twice each day - once in the morning and once in the evening.
- Try to take it at about the same time each day.
- You may take Vimpat with or without food.

You will usually start by taking a low dose each day and your doctor will slowly increase this over a number of weeks. When you reach the dose that works for you, this is called the “maintenance dose”, you then take the same amount each day. Vimpat is used as a long term treatment. You should continue to take Vimpat until your doctor tells you to stop.

How much to take
Listed below are the normal recommended doses of Vimpat for different age groups and weights. Your doctor may prescribe a different dose if you have problems with your kidneys or with your liver.

Adolescents and children weighing 50 kg or more and adults
- Use the measuring cup provided in the carton box.

<u>When you take Vimpat on its own</u>
The usual starting dose of Vimpat is 50 mg (5 ml) twice a day.
Your doctor may also prescribe a starting dose of 100 mg (10 ml) of Vimpat twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg (5 ml). This will be until you reach a maintenance dose of between 100 mg (10 ml) and 300 mg (30 ml) twice a day.

<u>When you take Vimpat with other antiepileptic medicines</u>
The usual starting dose of Vimpat is 50 mg (5 ml) twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg (5 ml). This will be until you reach a maintenance dose of between 100 mg (10 ml) and 200 mg (20 ml) twice a day.

If you weigh 50 kg or more, your doctor may decide to start Vimpat treatment with a single “loading” dose of 200 mg (20 ml). You would then start your ongoing maintenance dose 12 hours later.

Children and adolescents weighing less than 50 kg

- Use the oral syringe provided in the carton box.

When you take Vimpat on its own

Your doctor will decide the dose of Vimpat based on your body weight.

The usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml), for each kg of your body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 6 mg (0.6 ml) for each kg of body weight, twice a day, for children weighing under 40 kg. The maximum recommended dose is 5 mg (0.5 ml) for each kg of body weight, twice a day, for children weighing from 40 kg to under 50 kg. Dosing charts are provided below:

Taking Vimpat on its own – This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be taken twice daily for children from 4 years of age **weighing less than 40 kg**

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	0.5 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1.5 ml	3 ml	4.5 ml	6 ml	7.5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2.5 ml	5 ml	7.5 ml	10 ml	12.5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3.5 ml	7 ml	10.5 ml	14 ml	17.5 ml	21 ml

To be taken twice daily for children and adolescents from 4 years of age **weighing 40 kg to under 50 kg**:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4.5 ml	9 ml	13.5 ml	18 ml	22.5 ml

When you take Vimpat with other antiepileptic medicines

Your doctor will decide the dose of Vimpat based on your body weight.

In children from 4 years of age with a body weight of under 20 kg:

- the usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml) for each kg of body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 6 mg (0.6 ml), for each kg of body weight, twice a day. A dosing chart is provided below.

Taking Vimpat with other antiepileptic medicines - **Children above 4 years of age weighing less than 20 kg -** This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be taken twice daily for children from 4 years of age **weighing less than 20 kg**

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	0.5 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1.5 ml	3 ml	4.5 ml	6 ml	7.5 ml	9 ml

In children from 4 years of age with a body weight of 20 to under 30 kg:

- the usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml) for each kg of body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 5 mg (0.5 ml), for each kg of body weight, twice a day. A dosing chart is provided below.

Taking Vimpat with other antiepileptic medicines - **Children and adolescents with a body weight of 20 kg to under 30 kg -** This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be taken twice daily for children and adolescents from 4 years of age **weighing 20 kg to under 30 kg**:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2.5 ml	5 ml	7.5 ml	10 ml	12.5 ml

In children from 4 years of age with a body weight of 30 to under 50 kg:

- the usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml) for each kg of body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 4 mg (0.4 ml), for each kg of body weight, twice a day. A dosing chart is provided below.

Taking Vimpat with other antiepileptic medicines - **Children and adolescents with a body weight of 30 kg to under 50 kg -** This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be taken twice daily for children and adolescents from 4 years of age **weighing 30 kg to under 50 kg**:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3.5 ml	7 ml	10.5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4.5 ml	9 ml	13.5 ml	18 ml

Instructions for use: measuring cup

Adolescents and children weighing 50 kg or more and adults

- Use the measuring cup provided in this pack.

1. Shake the bottle well before use.
2. Fill the measuring cup to the millilitre (ml) dose marker prescribed by your doctor.
3. Swallow the dose of syrup.

4. Then drink some water.

Instructions for use: oral syringe

Your doctor will show you how to use the oral syringe, before you use it for the first time. If you have any questions, please go back to your doctor or pharmacist.

Children and adolescents weighing less than 50 kg

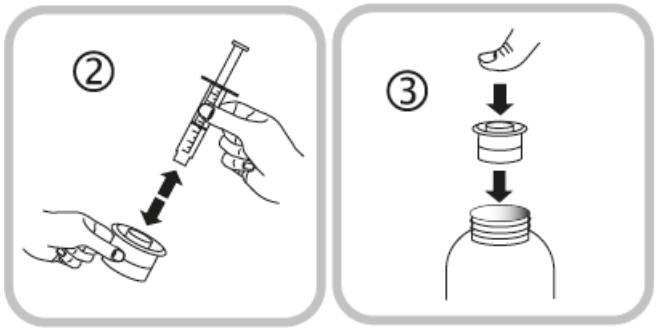
- Use the oral syringe and the adaptor provided in this pack.

Shake the bottle well before use.
Open the bottle by pressing the cap while turning it anti-clockwise (figure 1).



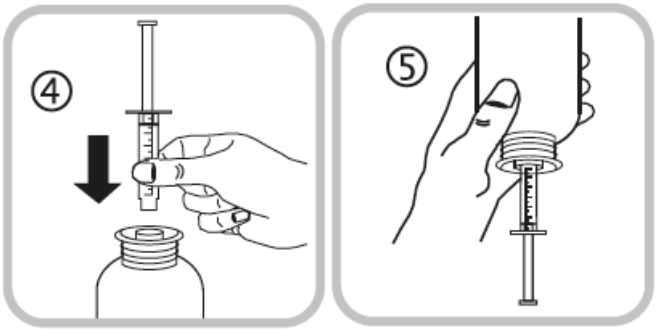
Follow these steps the first time you take Vimpat:

- Take off the adaptor from the oral syringe (figure 2).
- Put the adaptor into the top of the bottle (figure 3). Make sure it is fixed well in place. You do not need to remove the adaptor after use.



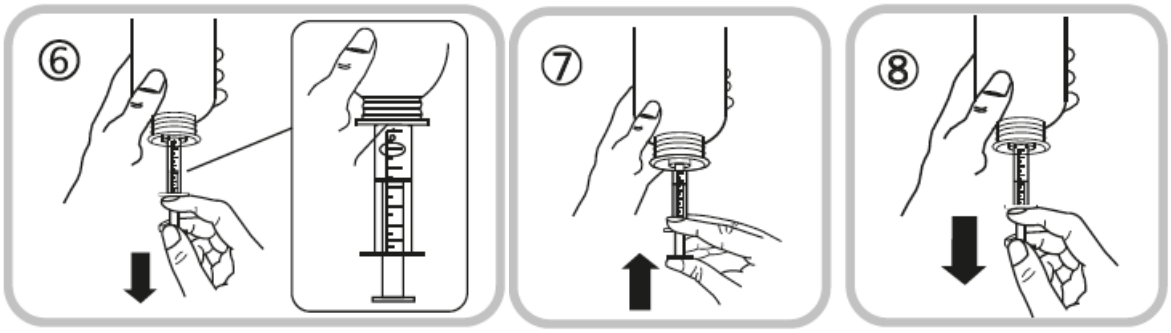
Follow these steps each time you take Vimpat:

- Put the oral syringe into the adaptor opening (figure 4).
- Turn the bottle upside down (figure 5).

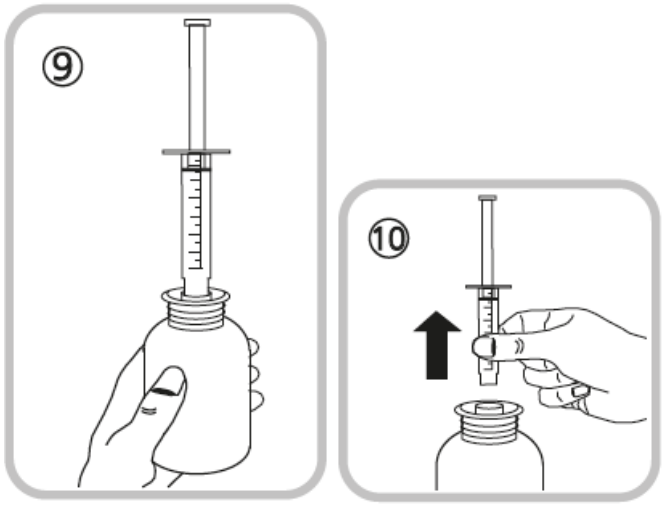


- Hold the bottle upside down in one hand and use the other hand to fill the oral syringe.

- Pull the piston down to fill the oral syringe with a small amount of solution (figure 6).
- Push the piston up to get rid of any bubbles (figure 7).
- Pull the piston down to the millilitre (ml) dose marker prescribed by your doctor (figure 8).

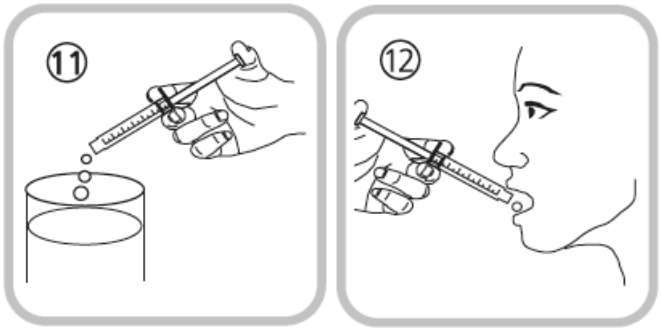


- Turn the bottle the right way up (figure 9).
- Take the oral syringe out of the adaptor (figure 10).

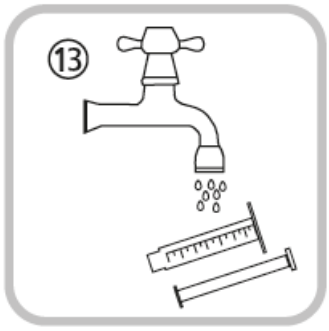


There are two ways in which you can choose to drink the medicine:

- empty the contents of the oral syringe into a little water by pushing the piston to the bottom of the oral syringe (figure 11) – you will then need to drink all of the water (add just enough to make it easy to drink) **or**
- drink the solution directly from the oral syringe without water (figure 12) – drink the whole contents of the oral syringe.



- Close the bottle with the plastic screw cap (you do not need to remove the adaptor).
- Wash the oral syringe with water only (figure 13).



If you take more Vimpat than you should
If you have taken more Vimpat than you should, contact your doctor immediately. Do not try to drive. You may experience:
- dizziness;
- feeling sick (nausea) or being sick (vomiting);
- fits (seizures), heart beat problems such as a slow, fast or irregular heart beat, coma or a fall in blood pressure with rapid heartbeat and sweating.

If you forget to take Vimpat
- If you have missed a dose within the first 6 hours of the scheduled dose, take it as soon as you remember.
- If you have missed a dose beyond the first 6 hours of the scheduled dose, do not take the missed syrup anymore. Instead take Vimpat at the next time that you would normally take it.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Vimpat
- Do not stop taking Vimpat without talking to your doctor, as your epilepsy may come back again or become worse.
- If your doctor decides to stop your treatment with Vimpat, they will tell you how to decrease the dose step by step.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Nervous system side effects such as dizziness may be higher after a single “loading” dose.

Talk to your doctor or pharmacist if you get any of the following:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- Headache;
- Feeling dizzy or sick (nausea);
- Double vision (diplopia).

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Problems in keeping your balance, shaking (tremor), tingling (paresthesia) or muscle spasms, falling easily and getting bruises;
- Trouble with your memory, thinking or finding words, confusion;
- Rapid and uncontrollable movements of the eyes (nystagmus), blurred vision;
- A spinning sensation (vertigo), feeling drunk;
- Being sick (vomiting), dry mouth, constipation, indigestion, excessive gas in the stomach or bowel, diarrhoea;

- Decreased feeling or sensitivity, difficulty in articulating words, disturbance in attention;
- Noise in the ear such as buzzing, ringing or whistling;
- Irritability, trouble sleeping, depression;
- Sleepiness, tiredness or weakness (asthenia);
- Itching, rash.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- Slow heart rate, palpitations, irregular pulse or other changes in the electrical activity of your heart (conduction disorder);
- Exaggerated feeling of wellbeing, seeing and/or hearing things which are not there;
- Allergic reaction to medicine intake, hives;
- Blood tests may show abnormal liver function, liver injury;
- Thoughts of harming or killing yourself or attempting suicide: tell your doctor straight away;
- Feeling angry or agitated;
- Abnormal thinking or losing of touch with reality;
- Serious allergic reaction which causes swelling of the face, throat, hands, feet, ankles, or lower legs;
- Fainting;
- Difficulties in coordinating your movements or walking.

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Abnormal rapid heartbeat (ventricular tachyarrhythmia);
- A sore throat, high temperature and getting more infections than usual. Blood tests may show a severe decrease in a specific class of white blood cells (agranulocytosis);
- A serious skin reaction which may include a high temperature and other flu-like symptoms, a rash on the face, extended rash, swollen glands (enlarged lymph nodes). Blood tests may show increased levels of liver enzymes and a type of white blood cell (eosinophilia);
- A widespread rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens–Johnson syndrome), and a more severe form causing skin peeling in more than 30 % of the body surface (toxic epidermal necrolysis);
- Convulsion.

Additional side effects in children

Common: may affect up to 1 in 10 children
- Runny nose (nasopharyngitis);
- Fever (pyrexia);
- Sore throat (pharyngitis);
- Eating less than usual.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 children
- Feeling sleepy or lacking in energy (lethargy).

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Changes in behaviour, not acting like themselves.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vimpat

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not refrigerate.
Once you have opened the syrup bottle, do not use beyond 2 months.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vimpat contains
- The active substance is lacosamide. 1 ml Vimpat syrup contains 10 mg lacosamide.
- The other ingredients are glycerol (E422), carmellose sodium, sorbitol liquid (crystallizing) (E420), polyethylene glycol 4000, sodium chloride, citric acid anhydrous, acesulfame potassium (E950), sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), strawberry flavour (contains propylene glycol, maltol), masking flavour (contains propylene glycol, aspartame (E951), acesulfame potassium (E950), maltol, deionised water), purified water.

What Vimpat looks like and contents of the pack
- Vimpat 10 mg/ml syrup is a slightly viscous clear, colourless to yellow-brown liquid.
- Vimpat is available in a bottle of 200 ml.

The carton boxes of Vimpat syrup contain a 30 ml measuring cup with graduation marks and a 10 ml oral syringe.
- The measuring cup is suitable for adults, adolescents and children weighing 50 kg and above. Each graduation mark (5 ml) of the measuring cup corresponds to 50 mg of lacosamide (for example 2 graduation marks correspond to 100 mg).
- The oral syringe is suitable for children and adolescents below 50 kg. One full 10 ml oral syringe corresponds to 100 mg of lacosamide. The minimum extractable volume is 1 ml, which is 10 mg of lacosamide. After this, each graduation mark (0.25 ml) corresponds to 2.5 mg of lacosamide (for example 4 graduation marks corresponds to 10 mg).

Marketing Authorisation Holder
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Manufacturer
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany
or
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

This leaflet was last revised in {month/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

Package leaflet: Information for the patient

Vimpat 10 mg/ml solution for infusion
lacosamide

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1. What Vimpat is and what it is used for
2. What you need to know before you use Vimpat
3. How to use Vimpat
4. Possible side effects
5. How to store Vimpat
6. Contents of the pack and other information

1. What Vimpat is and what it is used for

What Vimpat is
Vimpat contains lacosamide. This belongs to a group of medicines called “antiepileptic medicines”. These medicines are used to treat epilepsy.
- You have been given this medicine to lower the number of fits (seizures) you have.

What Vimpat is used for
- Vimpat is used in adults, adolescents and children aged 4 years and older.
- It is used to treat a certain type of epilepsy characterised by the occurrence of partial-onset seizure with or without secondary generalisation.
- In this type of epilepsy, fits first affect only one side of your brain. However, these may then spread to larger areas on both sides of your brain.
- Vimpat may be used on its own or with other antiepileptic medicines.

2. What you need to know before you use Vimpat

Do not use Vimpat
- if you are allergic to lacosamide, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure whether you are allergic, please discuss with your doctor.
- if you have a certain type of heart beat problem called second- or third-degree AV block.

Do not use Vimpat if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before using this medicine.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Vimpat if:
- you have thoughts of harming or killing yourself. A small number of people being treated with antiepileptic medicinal products such as lacosamide have had thoughts of harming or killing themselves. If you have any of these thoughts at any time, tell your doctor straight away.
- you have a heart problem that affects the beat of your heart and you often have a particulary slow, fast or irregular heart beat (such as AV block, atrial fibrillation and atrial flutter).
- you have severe heart disease such as heart failure or have had a heart attack.

- you are often dizzy or fall over. Vimpat may make you dizzy - this could increase the risk of accidental injury or a fall. This means that you should take care until you are used to the effects of this medicine.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before using Vimpat.
If you are taking Vimpat and you are experiencing symptoms of abnormal heartbeat (such as slow, rapid or irregular heartbeat, palpitations, shortness of breath, feeling lightheaded, fainting), seek medical advice immediately (see section 4).

Children under 4 years
Vimpat is not recommended for children aged under 4 years. This is because we do not yet know whether it will work and whether it is safe for children in this age group.

Other medicines and Vimpat
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines that affect your heart - this is because Vimpat can also affect your heart:
- medicines to treat heart problems;
- medicines which can increase the “PR interval” on a scan of the heart (ECG or electrocardiogram) such as medicines for epilepsy or pain called carbamazepine, lamotrigine or pregabalin;
- medicines used to treat certain types of irregular heart beat or heart failure.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before using Vimpat.

Also tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines - this is because they may increase or decrease the effect of Vimpat on your body:
- medicines for fungal infections called fluconazole, itraconazole or ketoconazole;
- a medicine for HIV called ritonavir;
- medicines for bacterial infections called clarithromycin or rifampicin;
- a herbal medicine used to treat mild anxiety and depression called St. John’s wort.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before using Vimpat.

Vimpat with alcohol
As a safety precaution do not use Vimpat with alcohol.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

It is not recommended to use Vimpat if you are pregnant or breast feeding, as the effects of Vimpat on pregnancy and the unborn baby or the new-born child are not known. Also, it is not known whether Vimpat passes into breast milk. Seek advice immediately from your doctor if you get pregnant or are planning to become pregnant. They will help you decide if you should use Vimpat or not.

Do not stop treatment without talking to your doctor first as this could increase your fits (seizures). A worsening of your disease can also harm your baby.

Driving and using machines
Do not drive, cycle or use any tools or machines until you know how this medicine affects you. This is because Vimpat may make you feel dizzy or cause blurred vision.

Vimpat contains sodium
This medicine contains 2.6 mmol (or 59.8 mg) of sodium in each vial. You need to know this if you

are on a controlled sodium diet.

3. How to use Vimpat

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Using Vimpat

- Vimpat can be started by:
  - taking the medicine by mouth or
  - by being given as an intravenous infusion (sometimes called an "IV infusion") where the medicine is given into your vein by a doctor or nurse. It is given over 15 to 60 minutes.
- The IV infusion is usually used for a short time when you cannot take the medicine by mouth.
- Your doctor will decide for how many days you will have infusions. There is experience with twice daily infusions of Vimpat for up to 5 days. For longer term treatment Vimpat tablets and syrup are available.

When you change from the infusion to taking the medicine by mouth (or the other way around) the total amount you take each day and how often you take it stays the same.

- Use Vimpat twice each day – once in the morning and once in the evening.
- Try to use it at about the same time each day.

How much to use

Listed below are the normal recommended doses of Vimpat for different age groups and weights. Your doctor may prescribe a different dose if you have problems with your kidneys or with your liver.

Adolescents and children weighing 50 kg or more and adults

When you use Vimpat on its own

The usual starting dose of Vimpat is 50 mg twice a day.
The treatment with Vimpat may also start with a dose of 100 mg of Vimpat twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg. This will be until you reach a maintenance dose of between 100 mg and 300 mg twice a day.

When you use Vimpat with other antiepileptic medicines

The usual starting dose of Vimpat is 50 mg twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 50 mg. This will be until you reach a maintenance dose of between 100 mg and 200 mg twice a day.

If you weigh 50 kg or more, your doctor may decide to start Vimpat treatment with a single "loading" dose of 200 mg. You would then start your ongoing maintenance dose 12 hours later.

Children and adolescents weighing less than 50 kg

When you use Vimpat on its own

Your doctor will decide the dose of Vimpat based on your body weight.

The usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.
Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml), for each kg of your body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 6 mg (0.6 ml) for each kg of body weight, twice a day, for children weighing under 40 kg. The maximum maintenance dose is 5 mg (0.5 ml) for each kg of body weight, twice a day, for children weighing from 40 kg to under 50 kg. Dosing charts are provided below:

Using Vimpat on its own – This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To **be used twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 40 kg**

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	0.5 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1.5 ml	3 ml	4.5 ml	6 ml	7.5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2.5 ml	5 ml	7.5 ml	10 ml	12.5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3.5 ml	7 ml	10.5 ml	14 ml	17.5 ml	21 ml

To be used twice daily for children and adolescents from 4 years of age **weighing 40 kg to under 50 kg**:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4.5 ml	9 ml	13.5 ml	18 ml	22.5 ml

When you use Vimpat with other antiepileptic medicines
Your doctor will decide the dose of Vimpat based on your body weight.

In children from 4 years of age with a body weight of under 20 kg:

- the usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml) for each kg of body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 6 mg (0.6 ml), for each kg of body weight, twice a day. A dosing chart is provided below.

Using Vimpat with other antiepileptic medicines - **Children above 4 years of age weighing less than 20 kg** – This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be used twice daily for children from 4 years of age **weighing less than 20 kg**

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	0.5 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1.5 ml	3 ml	4.5 ml	6 ml	7.5 ml	9 ml

In children from 4 years of age with a body weight of 20 kg to under 30 kg:

- the usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml), for each kg of body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 5 mg (0.5 ml), for each kg of body weight, twice a day. A dosing chart is provided below.

Using Vimpat with other antiepileptic medicines - **Children and adolescents with a body weight of 20 to under 30 kg** - This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be used twice daily for children and adolescents from 4 years of age **weighing 20 kg to under 30 kg**:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	0.4 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2.5 ml	5 ml	7.5 ml	10 ml	12.5 ml

In children from 4 years of age with a body weight of 30 to under 50 kg:

- the usual starting dose is 1 mg (0.1 ml), for each kilogram (kg) of body weight, twice a day.

Your doctor may then increase your twice daily dose every week by 1 mg (0.1 ml) for each kg of body weight. This will be until you reach a maintenance dose. The maximum recommended dose is 4 mg (0.4 ml), for each kg of body weight, twice a day. A dosing chart is provided below.

Using Vimpat with other antiepileptic medicines - **Children and adolescents with a body weight of 30 kg to under 50 kg -** This is for information only. Your doctor will work out the right dose for you:

To be used twice daily for children and adolescents from 4 years of age **weighing 30 kg to under 50 kg**:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg	0.2 ml/kg	0.3 ml/kg	Maximum recommended dose: 0.4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3.5 ml	7 ml	10.5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4.5 ml	9 ml	13.5 ml	18 ml

If you stop using Vimpat
If your doctor decides to stop your treatment with Vimpat, they will decrease the dose step by step. This is to prevent your epilepsy from coming back again or becoming worse.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Nervous system side effects such as dizziness may be higher after a single “loading” dose.

Talk to your doctor or pharmacist if you get any of the following:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- Headache;
- Feeling dizzy or sick (nausea);
- Double vision (diplopia).

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Problems in keeping your balance, shaking (tremor), tingling (paresthesia) or muscle spasms, falling easily and getting bruises;
- Troubles with your memory, thinking or finding words, confusion;
- Rapid and uncontrollable movements of the eyes (nystagmus), blurred vision;
- A spinning sensation (vertigo), feeling drunk;

- Being sick (vomiting), dry mouth, constipation, indigestion, excessive gas in the stomach or bowel, diarrhoea;
- Decreased feeling or sensitivity, difficulty in articulating words, disturbance in attention;
- Noise in the ear such as buzzing, ringing or whistling;
- Irritability, trouble sleeping, depression;
- Sleepiness, tiredness or weakness (asthenia);
- Itching, rash.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- Slow heart rate, palpitations, irregular pulse or other changes in the electrical activity of your heart (conduction disorder);
- Exaggerated feeling of wellbeing, seeing and/or hearing things which are not there;
- Allergic reaction to medicine intake, hives;
- Blood tests may show abnormal liver function, liver injury;
- Thoughts of harming or killing yourself or attempting suicide: tell your doctor straight away;
- Feeling angry or agitated;
- Abnormal thinking or losing touch with reality;
- Serious allergic reaction which causes swelling of the face, throat, hands, feet, ankles, or lower legs;
- Fainting;
- Difficulties in coordinating your movements or walking.

Not known: frequency cannot be estimated from available data
- Abnormal rapid heartbeat (ventricular tachyarrhythmia);
- A sore throat, high temperature and getting more infections than usual. Blood tests may show a severe decrease in a specific class of white blood cells (agranulocytosis);
- A serious skin reaction which may include a high temperature and other flu-like symptoms, a rash on the face, extended rash, swollen glands (enlarged lymph nodes). Blood tests may show increased levels of liver enzymes and a type of white blood cell (eosinophilia);
- A widespread rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens–Johnson syndrome), and a more severe form causing skin peeling in more than 30 % of the body surface (toxic epidermal necrolysis);
- Convulsion.

Additional side effects when given as an intravenous infusion
There may be local side effects.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Injection site pain or discomfort or irritation.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- Injection site redness.

Additional side effects in children

Common: may affect up to 1 in 10 children
- Runny nose (nasopharyngitis);
- Fever (pyrexia);
- Sore throat (pharyngitis);
- Eating less than usual.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 children
- Feeling sleepy or lacking in energy (lethargy).

Not known: frequency cannot be estimated from available data

- Changes in behaviour, not acting like themselves.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vimpat

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 25°C.

Each vial of Vimpat solution for infusion must be used only once (single use). Any unused solution should be discarded.

Only clear solution free from particles and discoloration should be used.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vimpat contains
- The active substance is lacosamide.
  1 ml Vimpat solution for infusion contains 10 mg lacosamide.
  1 vial contains 20 ml Vimpat solution for infusion equivalent to 200 mg lacosamide.
- The other ingredients are: sodium chloride, hydrochloric acid, water for injections.

What Vimpat looks like and contents of the pack
- Vimpat 10 mg/ml solution for infusion is a clear, colourless solution.

Vimpat solution for infusion is available in packages of 1 vial and 5 vials. Each vial contains 20 ml. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium.

Manufacturer
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium.
or
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

This leaflet was last revised in {month/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

The following information is intended for medical or healthcare professionals only.

Each vial of Vimpat solution for infusion must be used only once (single use). Any unused solution should be discarded (see section 3).

Vimpat solution for infusion can be administered without further dilution, or may be diluted with the following solutions: sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %), glucose 50 mg/ml (5 %) or lactated Ringer's solution.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at temperatures up to 25°C for product mixed with these diluents and stored in glass or PVC bags.

1.1.2 EU における製品特性概要　和訳

1.1.2.1 「50 mg 錠」の製品特性概要　和訳

1. 医薬品名

Vimpat 50 mg film-coated tablets

2. 定性的及び定量的組成

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠 1 錠中にラコサミド 50 mg を含有する。

全添加剤の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

ピンク色の楕円形のフィルムコート錠で、寸法は 10.4 mm×4.9 mm、片面に「SP」、もう片面に「50」と刻印されている。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Vimpat は、成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する単剤療法及び併用療法として適応がある。

4.2 用法・用量

用量

ラコサミドは 1 日 2 回（通常は、朝 1 回、夜 1 回）服用しなければならない。

ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

服用を忘れた場合には、ただちに飲み忘れた用量を服用し、次のラコサミドは予定通りの時間に服用するように患者に指示すること。もし、患者が次の服用まで 6 時間以内に服用忘れに気づいた場合は、ラコサミドの次の予定服用時間まで待ってから服用するよう患者に指示すること。患者が倍量を服用することが無いようにすること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人

下記の表に、体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人に対する推奨用法・用量を要約する。詳細は、下記の表に示した。

	単剤療法	併用療法
開始用量 単回負荷用量 (該当する場合)	100 又は 200 mg/日 200 mg	100 mg/日 200 mg
漸増 (段階的増量)	1 週間に 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) ずつ	1 週間に 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) ずつ
最大推奨用量	600 mg/日まで	400 mg/日まで

単剤療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

発作減少の必要性と副作用発現の可能性に関する医師評価に基づき、100 mg 1 日 2 回で開始してもよい。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 300 mg 1 日 2 回（600 mg/日）まで増量することができる。

用量が 400 mg/日を超え、かつ抗てんかん薬の追加投与を必要とする患者に対しては、以下に記載する併用療法での推奨用量に従う。

併用療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）まで増量することができる。

負荷用量でのラコサミド投与開始

初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与してもよい。その後は、上記に記載したように個々の患者の本剤に対する反応及び忍容性に応じて用量を調節する。血漿中ラコサミド濃度を速やかに定常状態へと到達させ、治療効果を得ることが必要であると医師が判断する場合には、負荷用量で開始してもよい。負荷用量を投与する際は、中枢神経系副作用の発現率が増加する可能性を考慮して、医師の監督下で投与すること（第 4.8 項参照）。てんかん重積状態等の急性期の状態では、負荷用量の投与について検討されていない。

投与中止

現在の医療慣行に従って、ラコサミドの投与を中止する必要がある場合は、徐々に行う（例：1 週間に 200 mg/日ずつ漸減する）ことが推奨される。

特別な集団

高齢者（65 歳超）

高齢者に対する減量は必要ない。高齢者では、年齢に伴う腎クリアランスの低下及び AUC 値の増加を考慮すること（次のパラグラフ「腎機能障害」及び第 5.2 項を参照）。高齢のてんかん患者に対するラコサミド（特に 400 mg/日を超える用量）の臨床データは限られている（第 4.4 項、第 4.8 項及び第 5.1 項を参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する成人及び小児患者（CL_{CR} >30 mL/分）に対する用量調節は必要ない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、最大用量を 250 mg/日とすることが推奨され、用量の漸増は慎重に行うこと。負荷用量が適応となる場合は、初回に 100 mg を投与し、その後 1 週間は 50 mg 1 日 2 回の用法・用量を用いること。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量することが推奨される。血液透析が必要なすべての患者では、血液透析終了直後に 1 回分割用量の最大 50%までを補充投与することが推奨される。末期腎疾患患者に対する投与は、臨床経験がほとんどなく、代謝物（薬理活性は不明）の蓄積が認められるため、慎重に行うこと。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者に対する 1 日最大用量は 300 mg とすることが推奨される。これらの患者では、腎機能障害の併存を考慮して、用量の漸増は慎重に行うこと。体重 50 kg 以上の青年及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。成人のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量すること。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する成人及び小児患者に対して、ラコサミドは、予想される治療の有益性がリスクを上回ると判断された場合のみ使用すること。患者の疾患活動及び副作用を綿密に観察しながら、用量を調整する必要がある。

小児患者

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切な剤形及び力価で処方すること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児

体重 50 kg 以上の青年及び小児では、成人と同じ用法・用量（上記参照）で使用する。

体重50 kg 未満の小児（4 歳以上）及び青年

用量は体重に基づいて決定する。必要に応じて内服液より治療を開始し、錠剤に移行することを推奨する。

単剤療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 40 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 10 mg/kg/日までとする。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する単剤療法の推奨用法・用量を要約する。

開始用量 単回負荷用量	2 mg/kg/日 推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 40 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで

併用療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 20 kg 未満の小児では、成人と比較してクリアランスが大きいため、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 8 mg/kg/日までとするが、非盲検試験（第 4.8 項及び第 5.2 項を参照）では、これらの小児の少数に 12 mg/kg/日までの用量が使用された。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する併用療法の推奨用法・用量の要約をする。

開始用量 単回負荷用量	2 mg/kg/日 推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 20 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	8 mg/kg/日まで

負荷用量

小児では負荷用量の投与について検討されていない。体重 50 kg 未満の青年及び小児では負荷用量の投与は推奨されない。

4 歳未満の小児

4 歳未満の小児に対するラコサミドの安全性及び有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータはない。

用法

ラコサミドフィルムコート錠は経口投与用である。ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載の添加剤のいずれかに対して過敏症のある患者。

第二度又は第三度の房室ブロックが確認されている患者。

4.4 警告及び使用上の注意

自殺念慮及び自殺行為

様々な適応症に対して抗てんかん薬を投与した患者で自殺念慮及び自殺行為が報告されている。また、抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも、自殺念慮及び自殺行為リスクの若干の増加が示されている。このリスクの機序は不明であり、利用可能なデータからはラコサミドによるリスク増加の可能性を排除することはできない。したがって、自殺念慮及び自殺行為の徴候が認められないか患者を観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及びその介護者）に対して、自殺念慮又は自殺行為の徴候があらわれた場合は医師の診察を受けるよう指導すること（第 4.8 項参照）。

心調律及び心伝導

臨床試験において、ラコサミドによる用量依存的な PR 間隔の延長が認められている。心伝導障害又は重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往歴が確認されている患者に投与する場合、高齢患者に投与する場合、又は PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤と併用投与する場合、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。

このような患者に対して、ラコサミドを 400 mg/日を超える用量で投与する前及びラコサミドを定常状態まで漸増した後に心電図検査を行うことを考慮すること。

市販後の使用経験で、第二度以上の房室ブロックが報告されている。てんかん患者を対象としたラコサミドのプラセボ対照試験では、心房細動及び心房粗動は報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の経験では、いずれも報告されている（第 4.8 項参照）。

第二度以上の房室ブロックの症状（脈が遅い又は不規則、ふらつき感、失神等）、心房細動及び心房粗動の症状（動悸、脈が速い又は不規則、息切れ等）を患者に認識させること。これらの症状があらわれた場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

浮動性めまい

ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいが認められており、事故による外傷や転倒の発生が増加するおそれがある。したがって、患者に対して、本剤により起こりうる影響をよく理解するまで注意するよう指導すること（第 4.8 項参照）。

特定の小児てんかん症候群における脳波・臨床上の悪化の可能性

部分発作と全般発作が併存することがあるてんかん症候群を有する小児患者に対して、ラコサミドの安全性及び有効性は確立されていない。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤（カルバマゼピン、ラモトリギン、エスリカルバゼピン、プレガバリン等）を投与している患者及び I 群抗不整脈薬を投与している患者では、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。しかしながら、臨床試験のサブグループ解析では、カルバマゼピン又はラモトリギンを併用した患者で PR 間隔の延長の増大は認められなかった。

In vitro データ

データ全般から、ラコサミドが相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* 試験により、ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、酵素 CYP1A2、2B6 及び 2C9 を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 2E1 を阻害しないことが示されている。ラコサミドは腸内で P 糖たん白質によって輸送されないことが、*in vitro* 試験で示されている。*In vitro* データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されている。

In vivo データ

ラコサミドは CYP2C19 及び 3A4 を臨床的に意義のあるほどには阻害も誘導もしない。ラコサミド（200 mg 1 日 2 回投与）はミダゾラム（CYP3A4 により代謝される）の AUC に影響を及ぼさなかったが、ミダゾラムの C_{max} は若干増加した（30%）。ラコサミド（300 mg 1 日 2 回投与）はオメプラゾール（CYP2C19 及び 3A4 により代謝される）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）はラコサミドの曝露量に臨床的に問題となる変化を生じなかった。したがって、中程度の CYP2C19 阻害薬がラコサミドの全身曝露量に臨床的に意義のあるほどの影響を及ぼす可能性は低い。

強力な CYP2C9 阻害薬（フルコナゾール等）及び CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）と併用する場合は、ラコサミドの全身曝露量が増加する可能性があるため注意すること。そのような相互作用は *in vivo* では証明されていないが、*in vitro* データからは起こりうるものである。

リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）等の強力な酵素誘導薬は、ラコサミドの全身曝露量を中程度に減少させる可能性がある。したがって、これらの酵素誘導薬の投与を開始又は終了する際は、慎重に行うこと。

抗てんかん薬

相互作用試験において、ラコサミドはカルバマゼピン及びバルプロ酸の血漿中濃度に重大な影響を及ぼさなかった。血漿中ラコサミド濃度はカルバマゼピン及びバルプロ酸の影響を受けなかった。様々な年齢グループの母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導薬として知られているその他の抗てんかん薬との併用（様々な用量のカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）により、ラコサミドの総全身曝露量が 25%低下すると推定された。

経口避妊薬

相互作用試験において、ラコサミドと経口避妊薬エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。これらの薬剤を併用時に、プロゲステロンの濃度に影響はなかった。

その他

相互作用試験により、ラコサミドはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ラコサミドとメトホルミンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

ワルファリンとラコサミドを併用投与しても、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある変化は生じない。

ラコサミドとアルコールの相互作用に関する薬物動態学的データはないが、薬力学的作用の可能性を排除することはできない。

ラコサミドのたん白結合率は 15%未満である。したがって、たん白結合部位の競合を介した他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

すべての抗てんかん薬に関して、抗てんかん薬を投与した女性の子供は、奇形の有病率が一般集団における有病率（約 3%）の 2～3 倍にのぼることが示されている。治療した集団では、多剤併用療法で奇形の増加が認められているが、治療及び／又は疾患がどの程度関与しているかは不明である。

また、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害であるため、有効なてんかん治療を中断してはならない。

ラコサミドに関連するリスク

妊婦に対してラコサミドを投与したときの十分なデータは得られていない。動物試験では、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかったが、ラット及びウサギのいずれにおいても母体毒性用量で胚・胎児毒性が認められた（第 5.3 項参照）。ヒトに対するリスクは不明である。

妊娠中は、明らかに必要な場合（母親に対する有益性が胎児に対するリスクを明らかに上回る場合）を除いて、ラコサミドを使用しないこと。女性が妊娠することを決定した場合は、本剤の使用について慎重に再検討すること。

授乳

ラコサミドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。動物試験ではラコサミドの乳汁中への移行が示されている。念のため、ラコサミド投与中は授乳を中止すべきである。

受胎能

ヒト最大推奨用量（MRHD）投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約 2 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

ラコサミドは運転及び機械操作能力に対して軽微～中程度の影響を及ぼす。ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいや霧視が認められている。

したがって、ラコサミドが運転能力や機械操作能力に及ぼす影響をよく理解するまで、運転やその他の危険を伴う可能性のある機械類の操作をしないよう患者に指導すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

部分発作を有するてんかん患者を対象としたラコサミド併用療法に関するプラセボ対照臨床試験の併合解析（1,308 例）では、ラコサミド群に無作為割付けされた患者の 61.9%、プラセボ群に無作為割付けされた患者の 35.2%に、少なくとも 1 件の副作用が報告された。ラコサミド群に無作為割付けされた患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は浮動性めまい、頭痛、悪心及び複視であった。これらの重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。一部の副作用は用量に依存し、用量を減量することにより軽減することができた。中枢神経系及び胃腸系の副作用の発現率及び重症度は、ほとんどの場合、時間の経過に伴って低下した。

これらの対照試験での副作用による投与中止率は、ラコサミド群に無作為割付けされた患者では 12.2%、プラセボ群に無作為割付けされた患者では 1.6%であった。ラコサミドの投与中止に至った最もよくみられた副作用は浮動性めまいであった。中枢神経系副作用（浮動性めまい等）の発現率は負荷投与後の方が高かった。

カルバマゼピン徐放錠（CR）に対する非劣性を検討した単剤療法試験では、ラコサミドを投与された患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は頭痛及び浮動性めまいであった。副作用による投与中止率は、ラコサミドを投与された患者では 10.6%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 15.6%であった。

副作用の一覧

下記の表に、臨床試験及び市販後の使用経験で報告された副作用の発現頻度を示す。発現頻度は以下のように定義する：極めてよくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、時にみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、不明（入手されているデータから頻度を推定できない）。各頻度別分類内では、重篤度の高い順に副作用を示す。

器官別大分類	極めてよくみられる	よくみられる	時にみられる	不明
血液およびリンパ系障害				無顆粒球症(1)
免疫系障害			薬物過敏症(1)	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）(1、2)
精神障害		うつ病 錯乱状態 不眠症(1)	攻撃性 激越(1) 多幸気分(1) 精神病性障害(1) 自殺企図(1) 自殺念慮 幻覚(1)	
神経系障害	浮動性めまい 頭痛	平衡障害 協調運動異常 記憶障害 認知障害 傾眠 振戦 眼振 感覚鈍麻 構語障害 注意力障害 錯感覚	失神(2)	痙攣(3)
眼障害	複視	霧視		
耳および迷路障害		回転性めまい 耳鳴		
心臓障害			房室ブロック(1、2) 徐脈(1、2) 心房細動(1、2) 心房粗動(1、2)	
胃腸障害	悪心	嘔吐 便秘 鼓腸 消化不良 口内乾燥 下痢		
肝胆道系障害			肝機能検査異常(2)	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹(1)	血管浮腫(1) 蕁麻疹(1)	スティーブンス・ジョンソン症候群(1) 中毒性表皮壊死融解症(1)
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮		
一般・全身障害および投与部位の状態		歩行障害 無力症 疲労 易刺激性 酩酊感		
傷害、中毒および処置合併症		転倒 皮膚裂傷 挫傷		

(1) 市販後の使用経験で報告された副作用
(2) 「特定の副作用の詳細」を参照
(3) 非盲検試験で報告された副作用

特定の副作用の詳細

ラコサミドの使用により用量依存的なPR間隔の延長との関連が認められる。PR間隔の延長に伴う副作用（房室ブロック、失神、徐脈等）が発現する可能性がある。てんかん患者を対象とした併用療法試験では、第一度房室ブロックの発現率は低く、ラコサミド200 mg群では0.7%、400 mg群では0%、600 mg群では0.5%、プラセボ群では0%であった。これらの試験では第二度以上の房室ブロックは認められなかった。しかしながら、市販後の使用経験で、ラコサミド投与に関連する第二度及び第三度房室ブロックが報告されている。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、PR間隔の延長の程度はラコサミド群とカルバマゼピン群で同程度であった。

併用療法試験の併合解析では、失神の発現率は低く、ラコサミドを投与したてんかん患者（n=944）では0.1%、プラセボを投与したてんかん患者（n=364）では0.3%であり、差はなかった。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、失神は、ラコサミドを投与した患者444例中7例（1.6%）に、カルバマゼピンCRを投与した患者では442例中1例（0.2%）に報告された。

心房細動又は心房粗動は短期の臨床試験ではいずれも報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の使用経験ではいずれも報告されている。

臨床検査値の異常

1～3剤の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたラコサミドの対照試験で肝機能検査値異常が認められている。ALT上昇（ULNの3倍以上）は、Vimpat群の0.7%（7/935例）及びプラセボ群の0%（0/356例）で認められた。

多臓器過敏症反応

多臓器過敏症反応［好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）としても知られる］が一部の抗てんかん薬を投与した患者で報告されている。これらの反応のあらわれ方は様々であるが、通常は発熱及び発疹を呈し、様々な器官系の障害を伴うことがある。多臓器過敏症反応が疑われる場合は、ラコサミドの投与を中止すること。

小児患者

4～16歳未満の小児患者を対象とした併用療法の非盲検試験におけるラコサミドの安全性プロファイルは、成人患者でみられた安全性プロファイルと同様であった。小児患者で高頻度に報告された副作用は嘔吐（17.1%）、浮動性めまい（16.7%）、傾眠（12.1%）、頭痛（11.7%）及び痙攣（10.1%）であった。その他に、食欲減退（6.6%）、嗜眠（4.3%）及び異常行動（1.9%）が報告された。

高齢患者

カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、高齢患者（65歳以上）に認められたラコサミド投与に関連する副作用は、65歳未満の成人患者と同様であった。しかしながら、高齢患者に認められた転倒、下痢及び振戦の発現率は、65歳未満の成人患者に比べて5%以上高かった。65歳未満の成人患者に比べて高齢患者で最も高頻度に認められた心臓関連の副作用は第一度房室ブロッ

クであった。本事象の発現率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 4.8%（3/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 1.6%（6/382 例）であった。有害事象による投与中止率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 21.0%（13/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 9.2%（35/382 例）であった。高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間にみられたこれらの差は、カルバマゼピン CR を投与された患者でも同様に認められた。

副作用が疑われる症例の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての症例を報告すること。

4.9 過量投与

症状

ラコサミドを誤ってもしくは意図して過剰投与された被験者に認められた症状は、主に中枢神経系及び胃腸系の症状であった。

- 400 mg 超～800 mg を投与された被験者に認められた副作用は、ラコサミドの推奨用量を投与された被験者と臨床的な違いはなかった。
- 800 mg 超を投与された被験者には、浮動性めまい、悪心、嘔吐、発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）が認められた。心伝導障害、ショック及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの一度の過量服用による死亡例が認められた。

処置

ラコサミドの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。ラコサミドの過量投与に対する治療としては、一般的な対症療法を行い、必要に応じて血液透析を行うこと（第 5.2 項参照）。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX18

作用機序

有効成分のラコサミド（(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide）は機能性アミノ酸である。

ラコサミドがヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro* 電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることが示されている。

薬力学的作用

ラコサミドは部分発作及び原発性全般発作の様々な動物モデルにおいて発作を防ぎ、キンドリングの形成を遅延させた。

非臨床実験で、ラコサミドはレベチラセタム、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート又はガバペンチンとの併用により相乗的又は相加的な抗痙攣作用を示した。

臨床的有効性及び安全性

成人患者

単剤療法

ラコサミドの単剤療法としての有効性は、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有するてんかん患者 886 例を対象にした二重盲検並行群間カルバマゼピン CR 対照非劣性試験で検証された。患者は、1：1 の割合でラコサミド又はカルバマゼピン CR に無作為に割り付けられた。用量は、用量反応性に基づき、カルバマゼピン CR の用量は 400～1,200 mg/日、ラコサミドの用量は 200～600 mg/日とした。投与期間は治療に対する反応に依存しており、最大 121 週間とした。

Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 89.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 91.1%であった。調整された群間差の絶対値は−1.3%（95%信頼区間：−5.5, 2.8）であった。Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 77.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 82.7%であった。

65 歳以上の高齢患者（ラコサミドを投与された患者で 62 例、カルバマゼピン CR を投与された患者で 57 例）における 6 ヵ月間発作消失率は投与群間で同程度であり、全患者集団とも同程度であった。ラコサミドを投与された高齢患者のうち、55 例（88.7%）は維持用量が 200 mg/日であり、6 例（9.7%）は 400 mg/日、1 例（1.6%）は 400 mg/日超であった。

単剤療法への切替え

単剤療法への切替えにおけるラコサミドの有効性及び安全性は、既存対照多施設共同二重盲検無作為化試験で検証された。本試験には、1～2 剤の市販の抗てんかん薬を一定用量で投与されているにもかかわらず部分発作のコントロールができない 16～70 歳のてんかん患者 425 例が組み入れられた。患者は、3：1 の割合でラコサミド 400 mg/日投与又は 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられ、ラコサミドの単剤療法に切り替えた。漸増期間を完了し、抗てんかん薬の減量中止期間を開始した 400 mg/日投与患者 284 例及び 300 mg/日投与患者 99 例のうち、それぞれ 71.5%及び 70.7%の患者がラコサミド単剤療法を 57～105 日間（中央値 71 日間）維持した。中央値は、目標とする観察期間 70 日を超えた。

併用療法

ラコサミドの推奨用量（200 mg/日、400 mg/日）での併用療法としての有効性は、維持療法期間を 12 週間とした 3 件の多施設共同無作為化プラセボ対照臨床試験で検証された。ラコサミド

600 mg/日も併用療法に関する対照試験で有効であることが示されたが、有効性は 400 mg/日と同程度であり、中枢神経系及び胃腸系の副作用のためこの用量に忍容性を示す患者の割合が少なかった。したがって、600 mg/日は推奨されない。最大推奨用量は 400 mg/日である。部分発作を有するてんかん患者 1,308 例（部分てんかん発作歴：平均 23 年）が参加したこれらの試験は、コントロール不良な部分発作を有するてんかん患者（二次性全般化発作の有無を問わない）を対象として 1～3 剤の抗てんかん薬と併用時のラコサミドの有効性と安全性を評価するために計画された。全体では、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 23%、ラコサミド 200 mg/日群 34%、ラコサミド 400 mg/日群 40%であった。

ラコサミドの単回静脈内投与による負荷用量の薬物動態及び安全性は、部分発作を有する成人てんかん患者（16～60 歳）を対象として、併用療法としてラコサミドを急速に投与開始した場合［初回に単回静脈内負荷用量（200 mg を含む）を投与し、その後 1 日 2 回経口投与（静脈内用量と同じ用量）を行う］の安全性及び忍容性を評価するために計画された多施設共同非盲検試験で検討された。

小児患者

4 歳以上の小児における部分発作の臨床発現は、成人と同様である。4 歳以上の小児におけるラコサミドの有効性は、部分発作を有する青年及び成人のデータから外挿された。小児用量の適応が確立され（第 4.2 項参照）、かつ安全性が確認された場合（第 4.8 項参照）、青年及び成人と同様の反応が予想された。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ラコサミドは、経口投与後速やかかつ完全に吸収される。ラコサミド錠の経口バイオアベイラビリティは約 100%である。経口投与後、ラコサミド未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後約 0.5～4 時間で C_{max} に到達する。Vimpat 錠及び経口シロップは生物学的に同等である。吸収速度及び吸収量は食事の影響を受けない。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg である。ラコサミドの血漿たん白結合率は 15%未満である。

生体内変化

投与量の 95%がラコサミド又は代謝物として尿中に排泄される。ラコサミドの代謝については完全には明らかにされていない。

尿中に排泄される主な化合物は、ラコサミド未変化体（投与量の約 40%）と代謝物の O-脱メチル体（30%未満）である。

セリン誘導体であるとされる極性画分は尿中では約 20%を占めたが、一部の被験者の血漿中では少量（0%～2%）検出されたのみであった。少量（0.5%～2%）のその他の代謝物が尿中に認められた。

In vitro データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されているが、*in vivo* では代謝に主に寄与するアイソエンザイムは確認されていない。高代謝能者（EM；CYP2C19 の高い代謝能を有する者）と低代謝能者（PM；CYP2C19 の代謝能が欠損又は低い者）の薬物動態を比較したとき、ラコサミドの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。更に、オメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）との相互作用試験で、血漿中ラコサミド濃度に臨床的に意義のある変化は認められず、この経路の重要性は小さいことが示された。O-脱メチルラコサミドの血漿中濃度は血漿中ラコサミド濃度の約 15%である。この主要代謝物の薬理活性は不明である。

排泄

ラコサミドは、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。放射性同位元素で標識したラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。ラコサミドの消失半減期は約 13 時間である。薬物動態は用量比例性を示し、経時的な変化は認められず、被験者内及び被験者間の変動は小さかった。1 日 2 回投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に到達する。血漿中濃度は累積係数約 2 で上昇する。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

特別な患者集団における薬物動態

性別

臨床試験により、性別はラコサミドの血漿中濃度に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示されている。

腎機能障害

健康被験者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者ではラコサミドの AUC が約 30%増加し、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎疾患患者では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。

ラコサミドは血液透析により血漿中から有効に除去される。4 時間の血液透析治療後、ラコサミドの AUC は約 50%減少する。したがって、血液透析後に補充投与が推奨される（第 4.2 項参照）。中等度及び重度の腎機能障害患者では、代謝物 O-脱メチル体の曝露量が数倍に増加した。末期腎疾患患者で血液透析を行わなかった場合、本代謝物の曝露量は増加し、24 時間の採血中継続的に上昇した。末期腎疾患患者における本代謝物の曝露量の増加が有害作用の発現に至るか否かは不明であるが、本代謝物の薬理活性は確認されていない。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（AUC_{norm}が約 50%高かった）。検討した患者で曝露量が高かったのは、一つには腎機能の低下によるものであった。検討したこれらの患者では、腎外クリアランスの低下によりラコサミドの AUC が 20%増加したと推定された。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 4.2 項参照）。

高齢者（65 歳超）

男女の高齢者（75 歳超の患者を 4 例含む）を対象とした試験において、若年男性と比較して男性高齢者では AUC が約 30%、女性高齢者では約 50%増加した。これは一つには低体重に関連している。体重で基準化した AUC の差はそれぞれ 26%及び 23%である。曝露量の変動の増大も認められた。この試験の高齢被験者では、ラコサミドの腎クリアランスは若干低下していたのみであった。

腎機能の低下により適応となる場合を除き、一般的な用量の減量は必要ないと考えられる（第 4.2 項参照）。

小児患者

2 つの非盲検試験の生後 6 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 79 例から得られたスパースな血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析によって、小児のラコサミドの薬物動態プロファイルを決定した。投与されたラコサミドは 2～12 mg/kg/日（小児の体重区分に関わらず）の 1 日 2 回であり、体重 50 kg 超の小児に対しては最大 400 mg/日であった。

典型的な血漿クリアランスは、体重 20、30 及び 50 kg の小児患者でそれぞれ 1.08、1.40 及び 1.92 L/h であった。それに対して、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 1.92 L/h と推定された。

5.3 前臨床安全性データ

毒性試験で得られた血漿中ラコサミド濃度は患者で認められたものと同程度であるかごくわずかに高いのみであり、ヒト曝露量のマージンは小さいか又はない。

麻酔したイヌに対してラコサミドを静脈内投与した安全性薬理試験において、恐らく心抑制作用によるものと考えられる一過性の PR 間隔及び QRS 間隔の延長並びに血圧の低下が認められた。これらの一過性の変化は、最大推奨臨床用量を投与後と同じ濃度範囲以上で認められた。麻酔したイヌ及びカニクイザルに対して 15～60 mg/kg を静脈内投与時に、心房及び心室伝導の遅延、房室ブロック及び房室解離が認められた。

反復投与毒性試験では、ラットにおいて、臨床曝露量の約 3 倍以上で軽度の可逆性の肝臓の変化が認められた。これらの変化には、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、血清中肝酵素濃度の増加並びに総コレステロール及びトリグリセリドの増加が含まれた。肝細胞の肥大の他には、組織病理学的変化は認められなかった。

げっ歯類及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて、予想される臨床曝露量と同程度の全身曝露量に相当する母体毒性用量で、周産期における死産児数及び出生児死亡数の増加、並びに生存同腹児数及び出生児体重のわずかな低下が認められた。これ以上の曝露レベルについては母体毒性のため動物で検討できなかったことから、ラコサミドの胚・胎児毒性及び催奇形性の特徴を十分に明らかにするにはデータが不十分である。

ラットを用いた試験で、ラコサミド及び／又はその代謝物は胎盤関門を容易に通過することが示されている。

幼若ラット及び幼若イヌにみられた毒性の種類は、成熟動物と質的な違いはなかった。幼若ラットでは、予想される臨床曝露量と同様の全身曝露量で、体重減少が認められた。幼若イヌでは、予想される臨床曝露量よりも低い全身曝露量で、一過性及び用量依存性の中枢神経系の臨床症状が観察され始めた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

錠剤の核部

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

ヒドロキシプロピルセルロース（低置換度）

コロイド状無水ケイ酸

クロスポビドン（医薬品グレードのポリプラスドン XL-10）

ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング部分

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

ポリビニルアルコール

ポリエチレングリコール 3350

タルク

二酸化チタン（E171）

三二酸化鉄（E172）

黒酸化鉄（E172）

青色 2 号アルミニウムレーキ（E132）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

5 年

6.4 貯蔵上の特別な注意

本剤は、特別な貯蔵条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠 14 錠、28 錠、56 錠及び 168 錠入りの PVC/PVDC/アルミ箔ブリスター包装。

14 錠及び 56 錠入りの PVC/PVDC/アルミ箔ミシン目ありのユニットドーズブリスター包装。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄上の特別な注意

廃棄に関する特別な要件なし。

7. 医薬品市販承認取得者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

8. 医薬品市販承認番号

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

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008 年 8 月 29 日

最終更新日：2013 年 7 月 31 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu/で閲覧可能である。

1.1.2.2 「10 mg/mL シロップ」の製品特性概要 和訳

1. 医薬品名

Vimpat 10 mg/mL syrup

2. 定性的及び定量的組成

1 mL あたり、ラコサミド 10 mg を含有する。

200 mL ボトルはラコサミド 2,000 mg を含有する。

465 mL ボトルはラコサミド 4,650 mg を含有する。

添加剤：

1 mL あたり、ソルビトール（E420）187 mg、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E219）2.60 mg、アスパルテーム（E951）0.032 mg 及びナトリウム 1.42 mg を含有する。

全添加剤の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

シロップ剤

わずかに粘性のある、無色～黄褐色澄明の液。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Vimpat は、成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する単剤療法及び併用療法として適応がある。

4.2 用法・用量

用量

ラコサミドは 1 日 2 回（通常は、朝 1 回、夜 1 回）服用しなければならない。

ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

服用を忘れた場合には、ただちに飲み忘れた用量を服用し、次のラコサミドは予定通りの時間に服用するように患者に指示すること。もし、患者が次の服用まで 6 時間以内に服用忘れに気づいた場合は、ラコサミドの次の予定服用時間まで待ってから服用するよう患者に指示すること。患者が倍量を服用することが無いようにすること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人

下記の表に、体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人に対する推奨用法・用量を要約する。詳細は、下記の表に示した。

	単剤療法	併用療法
開始用量 単回負荷用量 (該当する場合)	100 又は 200 mg/日 200 mg	100 mg/日 200 mg
漸増 (段階的増量)	1 週間に 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) ずつ	1 週間に 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) ずつ
最大推奨用量	600 mg/日まで	400 mg/日まで

単剤療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

発作減少の必要性と副作用発現の可能性に関する医師評価に基づき、100 mg 1 日 2 回で開始してもよい。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 300 mg 1 日 2 回（600 mg/日）まで増量することができる。

用量が 400 mg/日を超え、かつ抗てんかん薬の追加投与を必要とする患者に対しては、以下に記載する併用療法での推奨用量に従う。

併用療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）まで増量することができる。

負荷用量でのラコサミド投与開始

初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与してもよい。その後は、上記に記載したように個々の患者の本剤に対する反応及び忍容性に応じて用量を調節する。血漿中ラコサミド濃度を速やかに定常状態へと到達させ、治療効果を得ることが必要であると医師が判断する場合には、負荷用量で開始してもよい。負荷用量を投与する際は、中枢神経系副作用の発現率が増加する可能性を考慮して、医師の監督下で投与すること（第 4.8 項参照）。てんかん重積状態等の急性期の状態では、負荷用量の投与について検討されていない。

投与中止

現在の医療慣行に従って、ラコサミドの投与を中止する必要がある場合は、徐々に行う（例：1 週間に 200 mg/日ずつ漸減する）ことが推奨される。

特別な集団

高齢者（65 歳超）

高齢者に対する減量は必要ない。高齢者では、年齢に伴う腎クリアランスの低下及び AUC 値の増加を考慮すること（次のパラグラフ「腎機能障害」及び第 5.2 項を参照）。高齢のてんかん患者に対するラコサミド（特に 400 mg/日を超える用量）の臨床データは限られている（第 4.4 項、第 4.8 項及び第 5.1 項を参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する成人及び小児患者（CL_{CR} >30 mL/分）に対する用量調節は必要ない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、最大用量を 250 mg/日とすることが推奨され、用量の漸増は慎重に行うこと。負荷用量が適応となる場合は、初回に 100 mg を投与し、その後 1 週間は 50 mg 1 日 2 回の用法・用量を用いること。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量することが推奨される。血液透析が必要なすべての患者では、血液透析終了直後に 1 回分割用量の最大 50%までを補充投与することが推奨される。末期腎疾患患者に対する投与は、臨床経験がほとんどなく、代謝物（薬理活性は不明）の蓄積が認められるため、慎重に行うこと。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者に対する 1 日最大用量は 300 mg とすることが推奨される。これらの患者では、腎機能障害の併存を考慮して、用量の漸増は慎重に行うこと。体重 50 kg 以上の青年及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。成人のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量すること。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する成人及び小児患者に対して、ラコサミドは、予想される治療の有益性がリスクを上回ると判断された場合のみ使用すること。患者の疾患活動及び副作用を綿密に観察しながら、用量を調整する必要がある。

小児患者

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切な剤形及び力価で処方すること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児

体重 50 kg 以上の青年及び小児では、成人と同じ用法・用量（上記参照）で使用する。

体重50 kg 未満の小児（4 歳以上）及び青年

用量は体重に基づいて決定する。必要に応じて内服液より治療を開始し、錠剤に移行することを推奨する。内服液を処方する場合、用量は重量（mg）ではなく容量（mL）で示すこと。

単剤療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 40 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 10 mg/kg/日までとする。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する単剤療法の推奨用法・用量を要約する。

開始用量	2 mg/kg/日
単回負荷用量	推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 40 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで

下記の表に、処方用量及び体重に応じた 1 回あたりのシロップの容量の例を示す。シロップの正確な容量は、小児の正確な体重に基づいて計算すること。

体重 40 kg 未満の 4 歳以上の小児に対する単剤療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg)	0.6 mL/kg (6 mg/kg) 最大推奨用量
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1.5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4.5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7.5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2.5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7.5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12.5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3.5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17.5 mL (175 mg)	21 mL (210 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

体重 40 kg 以上 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する単剤療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)(2)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg) 最大推奨用量
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4.5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13.5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22.5 mL (225 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。
[(2)] 体重 50 kg 以上の青年では、成人と同じ用法・用量で使用する。

併用療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 20 kg 未満の小児では、成人と比較してクリアランスが大きいため、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 8 mg/kg/日までとするが、非盲検試験（第 4.8 項及び第 5.2 項を参照）では、これらの小児の少数に 12 mg/kg/日までの用量が使用された。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する併用療法の推奨用法・用量の要約をする。

開始用量	2 mg/kg/日
単回負荷用量	推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 20 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	8 mg/kg/日まで

下記の表に、処方用量及び体重に応じた 1 回あたりのシロップの容量の例を示す。シロップの正確な容量は、小児の正確な体重に基づいて計算すること。

体重 20 kg 未満の 4 歳以上の小児に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg)	0.6 mL/kg (6 mg/kg) 最大推奨用量
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1.5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4.5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7.5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

体重 20 kg 以上 30 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg) 最大推奨用量
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
25 kg	2.5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7.5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12.5 mL (125 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

体重 30 kg 以上 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg) 最大推奨用量
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3.5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4.5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13.5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

負荷用量

小児では負荷用量の投与について検討されていない。体重 50 kg 未満の青年及び小児では負荷用量の投与は推奨されない。

4 歳未満の小児

4 歳未満の小児に対するラコサミドの安全性及び有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータはない。

用法

ラコサミドシロップは経口投与用である。

ラコサミドシロップボトルは、使用前に攪拌すること。ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

ラコサミドシロップは目盛り付きの計量カップ（体重 50 kg 以上の患者用）及びアダプター付き経口用シリンジ（体重 50 kg 未満の患者用）と共に提供される。

計量カップ（体重 50 kg 以上の青年及び小児、成人用）

計量カップの 1 目盛り（5 mL）はラコサミド 50 mg に相当する。

アダプター付き 10 mL 経口用シリンジ（0.25 mL ごとの目盛り付き）（体重 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年用）

経口用シリンジ全量（10 mL）はラコサミド 100 mg に相当する。最小の計量可能量は 1 mL（ラコサミド 10 mg）である。1 mL の目盛りの内側には、0.25 mL（ラコサミド 2.5 mg）に相当する目盛りがある。

使用説明書は添付文書で提供される。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載の添加剤のいずれかに対して過敏症のある患者。

第二度又は第三度の房室ブロックが確認されている患者。

4.4 警告及び使用上の注意

自殺念慮及び自殺行為

様々な適応症に対して抗てんかん薬を投与した患者で自殺念慮及び自殺行為が報告されている。また、抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも、自殺念慮及び自殺行為リスクの若干の増加が示されている。このリスクの機序は不明であり、利用可能なデータからはラコサミドによるリスク増加の可能性を排除することはできない。したがって、自殺念慮及び自殺行為の徴候が認められないか患者を観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及びその介護者）に対して、自殺念慮又は自殺行為の徴候があらわれた場合は医師の診察を受けるよう指導すること（第 4.8 項参照）。

心調律及び心伝導

臨床試験において、ラコサミドによる用量依存的な PR 間隔の延長が認められている。心伝導障害又は重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往歴が確認されている患者に投与する場合、高齢患者に投与する場合、又は PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤と併用投与する場合、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。

このような患者に対して、ラコサミドを 400 mg/日を超える用量で投与する前及びラコサミドを定常状態まで漸増した後に心電図検査を行うことを考慮すること。

市販後の使用経験で、第二度以上の房室ブロックが報告されている。てんかん患者を対象としたラコサミドのプラセボ対照試験では、心房細動及び心房粗動は報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の経験では、いずれも報告されている（第 4.8 項参照）。

第二度以上の房室ブロックの症状（脈が遅い又は不規則、ふらつき感、失神等）、心房細動及び心房粗動の症状（動悸、脈が速い又は不規則、息切れ等）を患者に認識させること。これらの症状があらわれた場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

浮動性めまい

ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいが認められており、事故による外傷や転倒の発生が増加するおそれがある。したがって、患者に対して、本剤により起こりうる影響をよく理解するまで注意するよう指導すること（第 4.8 項参照）。

特定の小児てんかん症候群における脳波・臨床上の悪化の可能性

部分発作と全般発作が併存することがあるてんかん症候群を有する小児患者に対して、ラコサミドの安全性及び有効性は確立されていない。

添加剤

過敏症の原因になる可能性のある添加剤

Vimpat シロップには、アレルギー反応（遅延性の場合もある）を引き起こす可能性のあるパラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E219）が含まれている。

本剤にはソルビトール（E420）が含まれており、稀な遺伝性の欠陥であるフルクトース不耐症を有する患者は、本剤を服用すべきではない。

本剤にはフェニルアラニンを生ずるアスパルテーム（E951）が含まれており、フェニルケトン尿症を合併する患者には有害な場合がある。

ナトリウム含有量

本剤にはナトリウムが含まれており、ナトリウム制限食中の患者には注意して投与すること。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤（カルバマゼピン、ラモトリギン、エスリカルバゼピン、プレガバリン等）を投与している患者及び I 群抗不整脈薬を投与している患者では、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。しかしながら、臨床試験のサブグループ解析では、カルバマゼピン又はラモトリギンを併用した患者で PR 間隔の延長の増大は認められなかった。

In vitro データ

データ全般から、ラコサミドが相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* 試験により、ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、酵素 CYP1A2、2B6 及び 2C9 を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 2E1 を阻害しないことが示されている。ラコサミドは腸内で P 糖たん白質によって輸送されないことが、*in vitro* 試験で示されている。*In vitro* データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されている。

In vivo データ

ラコサミドは CYP2C19 及び 3A4 を臨床的に意義のあるほどには阻害も誘導もしない。ラコサミド（200 mg 1 日 2 回投与）はミダゾラム（CYP3A4 により代謝される）の AUC に影響を及ぼさなかったが、ミダゾラムの C_{max} は若干増加した（30%）。ラコサミド（300 mg 1 日 2 回投与）はオメプラゾール（CYP2C19 及び 3A4 により代謝される）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）はラコサミドの曝露量に臨床的に問題となる変化を生じなかった。したがって、中程度の CYP2C19 阻害薬がラコサミドの全身曝露量に臨床的に意義のあるほどの影響を及ぼす可能性は低い。

強力な CYP2C9 阻害薬（フルコナゾール等）及び CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）と併用する場合は、ラコサミドの全身曝露量が増加する可能性があるため注意すること。そのような相互作用は *in vivo* では証明されていないが、*in vitro* データからは起こりうるものである。

リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）等の強力な酵素誘導薬は、ラコサミドの全身曝露量を中程度に減少させる可能性がある。したがって、これらの酵素誘導薬の投与を開始又は終了する際は、慎重に行うこと。

抗てんかん薬

相互作用試験において、ラコサミドはカルバマゼピン及びバルプロ酸の血漿中濃度に重大な影響を及ぼさなかった。血漿中ラコサミド濃度はカルバマゼピン及びバルプロ酸の影響を受けなかった。様々な年齢グループの母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導薬として知られているその他の抗てんかん薬との併用（様々な用量のカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）により、ラコサミドの総全身曝露量が 25%低下すると推定された。

経口避妊薬

相互作用試験において、ラコサミドと経口避妊薬エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。これらの薬剤を併用時に、プロゲステロンの濃度に影響はなかった。

その他

相互作用試験により、ラコサミドはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ラコサミドとメトホルミンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

ワルファリンとラコサミドを併用投与しても、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある変化は生じない。

ラコサミドとアルコールの相互作用に関する薬物動態学的データはないが、薬力学的作用の可能性を排除することはできない。

ラコサミドのたん白結合率は 15%未満である。したがって、たん白結合部位の競合を介した他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

すべての抗てんかん薬に関して、抗てんかん薬を投与した女性の子供は、奇形の有病率が一般集団における有病率（約 3%）の 2～3 倍にのぼることが示されている。治療した集団では、多剤併用療法で奇形の増加が認められているが、治療及び／又は疾患がどの程度関与しているかは不明である。

また、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害であるため、有効なてんかん治療を中断してはならない。

ラコサミドに関連するリスク

妊婦に対してラコサミドを投与したときの十分なデータは得られていない。動物試験では、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかったが、ラット及びウサギのいずれにおいても母体毒性用量で胚・胎児毒性が認められた（第 5.3 項参照）。ヒトに対するリスクは不明である。

妊娠中は、明らかに必要な場合（母親に対する有益性が胎児に対するリスクを明らかに上回る場合）を除いて、ラコサミドを使用しないこと。女性が妊娠することを決定した場合は、本剤の使用について慎重に再検討すること。

授乳

ラコサミドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。動物試験ではラコサミドの乳汁中への移行が示されている。念のため、ラコサミド投与中は授乳を中止すべきである。

受胎能

ヒト最大推奨用量（MRHD）投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約 2 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

ラコサミドは運転及び機械操作能力に対して軽微～中程度の影響を及ぼす。ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいや霧視が認められている。

したがって、ラコサミドが運転能力や機械操作能力に及ぼす影響をよく理解するまで、自動車の運転やその他の危険を伴う可能性のある機械類の操作をしないよう患者に指導すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

部分発作を有するてんかん患者を対象としたラコサミド併用療法に関するプラセボ対照臨床試験の併合解析（1,308 例）では、ラコサミド群に無作為割付けされた患者の 61.9%、プラセボ群に無作為割付けされた患者の 35.2%に、少なくとも 1 件の副作用が報告された。ラコサミド群に無作為割付けされた患者で高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は浮動性めまい、頭痛、悪心及び複視であった。これらの重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。一部の副作用は用量に依存し、用量を減量することにより軽減することができた。中枢神経系及び胃腸系の副作用の発現率及び重症度は、ほとんどの場合、時間の経過に伴って低下した。

これらの対照試験での副作用による投与中止率は、ラコサミド群に無作為割付けされた患者では 12.2%、プラセボ群に無作為割付けされた患者では 1.6%であった。ラコサミドの投与中止に至った最もよくみられた副作用は浮動性めまいであった。中枢神経系副作用（浮動性めまい等）の発現率は負荷投与後の方が高かった。

カルバマゼピン徐放錠（CR）に対する非劣性を検討した単剤療法試験では、ラコサミドを投与された患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は頭痛及び浮動性めまいであった。副作用による投与中止率は、ラコサミドを投与された患者では 10.6%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 15.6%であった。

副作用の一覧

下記の表に、臨床試験及び市販後の使用経験で報告された副作用の発現頻度を示す。発現頻度は以下のように定義する：極めてよくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、時にみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、不明（入手されているデータから頻度を推定できない）。各頻度別分類内では、重篤度の高い順に副作用を示す。

器官別大分類	極めてよくみられる	よくみられる	時にみられる	不明
血液およびリンパ系障害				無顆粒球症[1]
免疫系障害			薬物過敏症[1]	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）[1、2]
精神障害		うつ病 錯乱状態 不眠症[1]	攻撃性 激越[1] 多幸気分[1] 精神病性障害[1] 自殺企図[1] 自殺念慮 幻覚[1]	
神経系障害	浮動性めまい 頭痛	平衡障害 協調運動異常 記憶障害 認知障害 傾眠 振戦 眼振 感覚鈍麻 構語障害 注意力障害 錯感覚	失神[2]	痙攣[3]
眼障害	複視	霧視		
耳および迷路障害		回転性めまい 耳鳴		
心臓障害			房室ブロック[1、2] 徐脈[1、2] 心房細動[1、2] 心房粗動[1、2]	
胃腸障害	悪心	嘔吐 便秘 鼓腸 消化不良 口内乾燥 下痢		
肝胆道系障害			肝機能検査異常[2]	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹[1]	血管浮腫[1] 蕁麻疹[1]	スティーブンス・ジョンソン症候群[1] 中毒性表皮壊死融解症[1]
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮		
一般・全身障害および投与部位の状態		歩行障害 無力症 疲労 易刺激性 酩酊感		
傷害、中毒および処置合併症		転倒 皮膚裂傷 挫傷		

[1] 市販後の使用経験で報告された副作用
[2] 「特定の副作用の詳細」を参照
[3] 非盲検試験で報告された副作用

特定の副作用の詳細

ラコサミドの使用により用量依存的なPR間隔の延長との関連が認められる。PR間隔の延長に伴う副作用（房室ブロック、失神、徐脈等）が発現する可能性がある。てんかん患者を対象とした併用療法試験では、第一度房室ブロックの発現率は低く、ラコサミド200 mg群では0.7%、400 mg群では0%、600 mg群では0.5%、プラセボ群では0%であった。これらの試験では第二度以上の房室ブロックは認められなかった。しかしながら、市販後の使用経験で、ラコサミド投与に関連する第二度及び第三度房室ブロックが報告されている。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、PR間隔の延長の程度はラコサミド群とカルバマゼピン群で同程度であった。

併用療法試験の併合解析では、失神の発現率は低く、ラコサミドを投与したてんかん患者（n=944）では0.1%、プラセボを投与したてんかん患者（n=364）では0.3%であり、差はなかった。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、失神は、ラコサミドを投与した患者444例中7例（1.6%）に、カルバマゼピンCRを投与した患者では442例中1例（0.2%）に報告された。

心房細動又は心房粗動は短期の臨床試験ではいずれも報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の使用経験ではいずれも報告されている。

臨床検査値の異常

1～3剤の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたラコサミドの対照試験で肝機能検査値異常が認められている。ALT上昇（ULNの3倍以上）は、Vimpat群の0.7%（7/935例）及びプラセボ群の0%（0/356例）で認められた。

多臓器過敏症反応

多臓器過敏症反応［好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）としても知られる］が一部の抗てんかん薬を投与した患者で報告されている。これらの反応のあらわれ方は様々であるが、通常は発熱及び発疹を呈し、様々な器官系の障害を伴うことがある。多臓器過敏症反応が疑われる場合は、ラコサミドの投与を中止すること。

小児患者

4～16歳未満の小児患者を対象とした併用療法の非盲検試験におけるラコサミドの安全性プロファイルは、成人患者でみられた安全性プロファイルと同様であった。小児患者で高頻度に報告された副作用は嘔吐（17.1%）、浮動性めまい（16.7%）、傾眠（12.1%）、頭痛（11.7%）及び痙攣（10.1%）であった。その他に、食欲減退（6.6%）、嗜眠（4.3%）及び異常行動（1.9%）が報告された。

高齢患者

カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、高齢患者（65歳以上）に認められたラコサミド投与に関連する副作用は、65歳未満の成人患者と同様であった。しかしながら、高齢患者に認められた転倒、下痢及び振戦の発現率は、65歳未満の成人患者に比べて5%以上高かった。65歳未満の成人患者に比べて高齢患者で最も高頻度に認められた心臓関連の副作用は第一度房室ブロッ

クであった。本事象の発現率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 4.8%（3/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 1.6%（6/382 例）であった。有害事象による投与中止率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 21.0%（13/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 9.2%（35/382 例）であった。高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間にみられたこれらの差は、カルバマゼピン CR を投与された患者でも同様に認められた。

副作用が疑われる症例の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての症例を報告すること。

4.9 過量投与

症状

ラコサミドを誤ってもしくは意図して過剰投与された被験者に認められた症状は、主に中枢神経系及び胃腸系の症状であった。

- 400 mg 超～800 mg を投与された被験者に認められた副作用は、ラコサミドの推奨用量を投与された被験者と臨床的な違いはなかった。
- 800 mg 超を投与された被験者には、浮動性めまい、悪心、嘔吐、発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）が認められた。心伝導障害、ショック及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの一度の過量服用による死亡例が認められた。

処置

ラコサミドの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。ラコサミドの過量投与に対する治療としては、一般的な対症療法を行い、必要に応じて血液透析を行うこと（第 5.2 項参照）。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX18

作用機序

有効成分のラコサミド（(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide）は機能性アミノ酸である。

ラコサミドがヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro* 電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることが示されている。

薬力学的作用

ラコサミドは部分発作及び原発性全般発作の様々な動物モデルにおいて発作を防ぎ、キンドリングの形成を遅延させた。

非臨床実験で、ラコサミドはレベチラセタム、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート又はガバペンチンとの併用により相乗的又は相加的な抗痙攣作用を示した。

臨床的有効性及び安全性

成人患者

単剤療法

ラコサミドの単剤療法としての有効性は、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有するてんかん患者 886 例を対象にした二重盲検並行群間カルバマゼピン CR 対照非劣性試験で検証された。患者は、1：1 の割合でラコサミド又はカルバマゼピン CR に無作為に割り付けられた。用量は、用量反応性に基づき、カルバマゼピン CR の用量は 400～1,200 mg/日、ラコサミドの用量は 200～600 mg/日とした。投与期間は治療に対する反応に依存しており、最大 121 週間とした。

Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 89.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 91.1%であった。調整された群間差の絶対値は−1.3%（95%信頼区間：−5.5, 2.8）であった。Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 77.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 82.7%であった。

65 歳以上の高齢患者（ラコサミドを投与された患者で 62 例、カルバマゼピン CR を投与された患者で 57 例）における 6 ヵ月間発作消失率は投与群間で同程度であり、全患者集団とも同程度であった。ラコサミドを投与された高齢患者のうち、55 例（88.7%）は維持用量が 200 mg/日であり、6 例（9.7%）は 400 mg/日、1 例（1.6%）は 400 mg/日超であった。

単剤療法への切替え

単剤療法への切替えにおけるラコサミドの有効性及び安全性は、既存対照多施設共同二重盲検無作為化試験で検証された。本試験には、1～2 剤の市販の抗てんかん薬を一定用量で投与されているにもかかわらず部分発作のコントロールができない 16～70 歳のてんかん患者 425 例が組み入れられた。患者は、3：1 の割合でラコサミド 400 mg/日投与又は 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられ、ラコサミドの単剤療法に切り替えた。漸増期間を完了し、抗てんかん薬の減量中止期間を開始した 400 mg/日投与患者 284 例及び 300 mg/日投与患者 99 例のうち、それぞれ 71.5%及び 70.7%の患者がラコサミド単剤療法を 57～105 日間（中央値 71 日間）維持した。中央値は、目標とする観察期間 70 日を超えた。

併用療法

ラコサミドの推奨用量（200 mg/日、400 mg/日）での併用療法としての有効性は、維持療法期間を 12 週間とした 3 件の多施設共同無作為化プラセボ対照臨床試験で検証された。ラコサミド

600 mg/日も併用療法に関する対照試験で有効であることが示されたが、有効性は 400 mg/日と同程度であり、中枢神経系及び胃腸系の副作用のためこの用量に忍容性を示す患者の割合が少なかった。したがって、600 mg/日は推奨されない。最大推奨用量は 400 mg/日である。部分発作を有するてんかん患者 1,308 例（部分てんかん発作歴：平均 23 年）が参加したこれらの試験は、コントロール不良な部分発作を有するてんかん患者（二次性全般化発作の有無を問わない）を対象として 1～3 剤の抗てんかん薬と併用時のラコサミドの有効性と安全性を評価するために計画された。全体では、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 23%、ラコサミド 200 mg/日群 34%、ラコサミド 400 mg/日群 40%であった。

ラコサミドの単回静脈内投与による負荷用量の薬物動態及び安全性は、部分発作を有する成人てんかん患者（16～60 歳）を対象として、併用療法としてラコサミドを急速に投与開始した場合［初回に単回静脈内負荷用量（200 mg を含む）を投与し、その後 1 日 2 回経口投与（静脈内用量と同じ用量）を行う］の安全性及び忍容性を評価するために計画された多施設共同非盲検試験で検討された。

小児患者

4 歳以上の小児における部分発作の臨床発現は、成人と同様である。4 歳以上の小児におけるラコサミドの有効性は、部分発作を有する青年及び成人のデータから外挿された。小児用量の適応が確立され（第 4.2 項参照）、かつ安全性が確認された場合（第 4.8 項参照）、青年及び成人と同様の反応が予想された。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ラコサミドは、経口投与後速やかかつ完全に吸収される。ラコサミド錠の経口バイオアベイラビリティは約 100%である。経口投与後、ラコサミド未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後約 0.5～4 時間で C_{max} に到達する。Vimpat 錠及び経口シロップは生物学的に同等である。吸収速度及び吸収量は食事の影響を受けない。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg である。ラコサミドの血漿たん白結合率は 15%未満である。

生体内変化

投与量の 95%がラコサミド又は代謝物として尿中に排泄される。ラコサミドの代謝については完全には明らかにされていない。

尿中に排泄される主な化合物は、ラコサミド未変化体（投与量の約 40%）と代謝物の O-脱メチル体（30%未満）である。

セリン誘導体であるとされる極性画分は尿中では約 20%を占めたが、一部の被験者の血漿中では少量（0%～2%）検出されたのみであった。少量（0.5%～2%）のその他の代謝物が尿中に認められた。

In vitro データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されているが、*in vivo* では代謝に主に寄与するアイソエンザイムは確認されていない。高代謝能者（EM；CYP2C19 の高い代謝能を有する者）と低代謝能者（PM；CYP2C19 の代謝能が欠損又は低い者）の薬物動態を比較したとき、ラコサミドの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。更に、オメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）との相互作用試験で、血漿中ラコサミド濃度に臨床的に意義のある変化は認められず、この経路の重要性は小さいことが示された。O-脱メチルラコサミドの血漿中濃度は血漿中ラコサミド濃度の約 15%である。この主要代謝物の薬理活性は不明である。

排泄

ラコサミドは、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。放射性同位元素で標識したラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。ラコサミドの消失半減期は約 13 時間である。薬物動態は用量比例性を示し、経時的な変化は認められず、被験者内及び被験者間の変動は小さかった。1 日 2 回投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に到達する。血漿中濃度は累積係数約 2 で上昇する。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

特別な患者集団における薬物動態

性別

臨床試験により、性別はラコサミドの血漿中濃度に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示されている。

腎機能障害

健康被験者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者ではラコサミドの AUC が約 30%増加し、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎疾患患者では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。

ラコサミドは血液透析により血漿中から有効に除去される。4 時間の血液透析治療後、ラコサミドの AUC は約 50%減少する。したがって、血液透析後に補充投与が推奨される（第 4.2 項参照）。中等度及び重度の腎機能障害患者では、代謝物 O-脱メチル体の曝露量が数倍に増加した。末期腎疾患患者で血液透析を行わなかった場合、本代謝物の曝露量は増加し、24 時間の採血中継続的に上昇した。末期腎疾患患者における本代謝物の曝露量の増加が有害作用の発現に至るか否かは不明であるが、本代謝物の薬理活性は確認されていない。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（AUC_{norm} が約 50%高かった）。検討した患者で曝露量が高かったのは、一つには腎機能の低下

によるものであった。検討したこれらの患者では、腎外クリアランスの低下によりラコサミドのAUC が 20%増加したと推定された。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 4.2 項参照）。

高齢者（65 歳超）

男女の高齢者（75 歳超の患者を 4 例含む）を対象とした試験において、若年男性と比較して男性高齢者では AUC が約 30%、女性高齢者では約 50%増加した。これは一つには低体重に関連している。体重で基準化した AUC の差はそれぞれ 26%及び 23%である。曝露量の変動の増大も認められた。この試験の高齢被験者では、ラコサミドの腎クリアランスは若干低下していたのみであった。

腎機能の低下により適応となる場合を除き、一般的な用量の減量は必要ないと考えられる（第 4.2 項参照）。

小児患者

2 つの非盲検試験の生後 6 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 79 例から得られたスパースな血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析によって、小児のラコサミドの薬物動態プロファイルを決定した。投与されたラコサミドは 2～12 mg/kg/日（小児の体重区分に関わらず）の 1 日 2 回であり、体重 50 kg 超の小児に対しては最大 400 mg/日であった。

典型的な血漿クリアランスは、体重 20、30 及び 50 kg の小児患者でそれぞれ 1.08、1.40 及び 1.92 L/h であった。それに対して、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 1.92 L/h と推定された。

5.3 前臨床安全性データ

毒性試験で得られた血漿中ラコサミド濃度は患者で認められたものと同程度であるかごくわずかに高いのみであり、ヒト曝露量のマージンは小さいか又はない。

麻酔したイヌに対してラコサミドを静脈内投与した安全性薬理試験において、恐らく心抑制作用によるものと考えられる一過性の PR 間隔及び QRS 間隔の延長並びに血圧の低下が認められた。これらの一過性の変化は、最大推奨臨床用量を投与後と同じ濃度範囲以上で認められた。麻酔したイヌ及びカニクイザルに対して 15～60 mg/kg を静脈内投与時に、心房及び心室伝導の遅延、房室ブロック及び房室解離が認められた。

反復投与毒性試験では、ラットにおいて、臨床曝露量の約 3 倍以上で軽度の可逆性の肝臓の変化が認められた。これらの変化には、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、血清中肝酵素濃度の増加並びに総コレステロール及びトリグリセリドの増加が含まれた。肝細胞の肥大の他には、組織病理学的変化は認められなかった。

げっ歯類及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて、予想される臨床曝露量と同程度の全身曝露量に相当する母体毒性用量で、周産期における死産児数及び出生児死亡数の増加、並びに生存同腹児数及び出生児体重のわずかな低下が認められた。これ以上の曝露レベルについては母体毒性のため動物で検討できなかったことから、ラコサミドの胚・胎児毒性及び催奇形性の特徴を十分に明らかにするにはデータが不十分である。

ラットを用いた試験で、ラコサミド及び／又はその代謝物は胎盤関門を容易に通過することが示されている。

幼若ラット及び幼若イヌにみられた毒性の種類は、成熟動物と質的な違いはなかった。幼若ラットでは、予想される臨床曝露量と同様の全身曝露量で、体重減少が認められた。幼若イヌでは、予想される臨床曝露量よりも低い全身曝露量で、一過性及び用量依存性の中枢神経系の臨床症状が観察され始めた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

グリセロール（E422）

カルメロースナトリウム

ソルビトール液（結晶化）（E420）

ポリエチレングリコール 4000

塩化ナトリウム

無水クエン酸

アセスルファムカリウム（E950）

パラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E219）

ストロベリーフレーバー（プロピレングリコール、マルトールを含む）

マスキングフレーバー［プロピレングリコール、アスパルテーム（E951）、アセスルファムカリウム（E950）、マルトール、脱イオン水を含む］

精製水

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3 年

開封後 2 ヵ月

6.4 貯蔵上の特別な注意

冷蔵しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

白色のスクリューキャップ（材質：ポリプロピレン）、計量カップ及びアダプター付き経口用シリンジが付属した、200 mL 及び 465 mL 琥珀色ガラスボトル。

30 mL 計量カップの 1 目盛り（5 mL）はラコサミド 50 mg に相当する（例えば、2 目盛りは 100 mg に相当する）。

経口用シリンジ全量（10 mL）はラコサミド 100 mg に相当する。最小の計量可能量は 1 mL（ラコサミド 10 mg）である。1 mL の目盛りの内側には、0.25 mL（ラコサミド 2.5 mg）に相当する目盛りがある。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄上の特別な注意

廃棄に関する特別な要件なし。

7. 医薬品市販承認取得者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/08/470/018-019

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008 年 8 月 29 日

最終更新日：2013 年 7 月 31 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu/で閲覧可能である。

1.1.2.3　「10 mg/mL 点滴静注液」の製品情報概要　和訳

1. 医薬品名

Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液

2. 定性的及び定量的組成

点滴静注液 1 mL あたりラコサミド 10 mg を含有する。

点滴静注液 20 mL 入りバイアルに、ラコサミド 200 mg を含有する。

作用が既知の添加剤：

点滴静注液 1 mL あたりナトリウム 2.99 mg を含有する。

全添加剤の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注液

無色澄明の液剤

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Vimpat は、成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）の治療に対する単剤療法及び併用療法として適応がある。

4.2 用法・用量

用量

ラコサミドによる治療は、経口投与又は静脈内投与のいずれからでも開始することができる。点滴静注液は一時的に経口投与ができない患者における、経口製剤の代替療法である。ラコサミドの点滴静注による治療の期間は医師の裁量による。臨床試験では併用療法で 1 日 2 回で 5 日までの投与経験がある。経口投与から静脈内投与、又は静脈内投与から経口投与への切替えは、用量を増減することなく行うことができる。1 日用量及び 1 日 2 回投与は変更しないこと。400 mg/日よりも高用量を投与する場合は、既知の心伝導障害を有する患者、PR 間隔を延長させる薬剤を併用している患者及び重度の心疾患（心筋虚血、心不全等）を有する患者には特に注意を払うこと（用法は下記及び第 4.4 項参照のこと）。ラコサミドは 1 日 2 回にわけて（通常は、朝 1 回、夜 1 回）点滴静注しなければならない。

体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人

下記の表に、体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人に対する推奨用法・用量を要約する。詳細は、下記の表に示した。

	単剤療法	併用療法
開始用量 単回負荷用量 (該当する場合)	100 又は 200 mg/日 200 mg	100 mg/日 200 mg
漸増 (段階的増量)	1 週間に 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) ずつ	1 週間に 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) ずつ
最大推奨用量	600 mg/日まで	400 mg/日まで

単剤療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

発作減少の必要性と副作用発現の可能性に関する医師評価に基づき、100 mg 1 日 2 回で開始してもよい。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 300 mg 1 日 2 回（600 mg/日）まで増量することができる。

用量が 400 mg/日を超え、かつ抗てんかん薬の追加投与を必要とする患者に対しては、以下に記載する併用療法での推奨用量に従う。

併用療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）まで増量することができる。

負荷用量でのラコサミド投与開始

初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与してもよい。その後は、上記に記載したように個々の患者の本剤に対する反応及び忍容性に応じて用量を調節する。血漿中ラコサミド濃度を速やかに定常状態へと到達させ、治療効果を得ることが必要であると医師が判断する場合には、負荷用量で開始してもよい。負荷用量を投与する際は、中枢神経系副作用の発現率が増加する可能性を考慮して、医師の監督下で投与すること（第 4.8 項参照）。てんかん重積状態等の急性期の状態では、負荷用量の投与について検討されていない。

投与中止

現在の医療慣行に従って、ラコサミドの投与を中止する必要がある場合は、徐々に行う（例：1 週間に 200 mg/日ずつ漸減する）ことが推奨される。

特別な集団

高齢者（65 歳超）

高齢者に対する減量は必要ない。高齢患者では、年齢に伴う腎クリアランスの低下及び AUC 値の増加を考慮すること（次のパラグラフ「腎機能障害」及び第 5.2 項を参照）。高齢のてんかん患者に対するラコサミド（特に 400 mg/日を超える用量）の臨床データは限られている（第 4.4 項、第 4.8 項及び第 5.1 項を参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する成人及び小児患者（CL_{CR} >30 mL/分）に対する用量調節は必要ない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、負荷用量として 200 mg を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、最大用量を 250 mg/日とすることが推奨され、用量の漸増は慎重に行うこと。負荷用量が適応となる場合は、初回に 100 mg を投与し、その後 1 週間は 50 mg 1 日 2 回の用法・用量を用いること。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量することが推奨される。血液透析が必要なすべての患者では、血液透析終了直後に 1 回分割用量の最大 50%までを補充投与することが推奨される。末期腎疾患患者に対する投与は、臨床経験がほとんどなく、代謝物（薬理活性は不明）の蓄積が認められるため、慎重に行うこと。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者に対する 1 日最大用量は 300 mg とすることが推奨される。これらの患者では、腎機能障害の併存を考慮して、用量の漸増は慎重に行うこと。体重 50 kg 以上の青年及び成人患者では、負荷用量として 200 mg を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。成人のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量すること。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する成人及び小児患者に対して、ラコサミドは、予想される治療の有益性がリスクを上回ると判断された場合のみ使用すること。 患者の疾患活動及び副作用を綿密に観察しながら、用量を調整する必要がある。

小児患者

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切な剤形及び力価で処方すること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児

体重 50 kg 以上の青年及び小児では、成人と同じ用法・用量（上記参照）で使用する。

体重 50 kg 未満の小児（4 歳以上）及び青年

単剤療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する適切な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 40 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 10 mg/kg/日までとする。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する単剤療法の推奨用法・用量を要約する。

開始用量	2 mg/kg/日
単回負荷用量	推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 40 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで

下記の表に、処方用量及び体重に応じた 1 回あたりの点滴静注液の容量の例を示す。点滴静注液の正確な容量は、小児の正確な体重に基づいて計算すること。

体重 40 kg 未満の 4 歳以上の小児に対する単剤療法の用量（**1 日 2 回投与**）(1)：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg)	0.6 mL/kg (6 mg/kg) 最大推奨用量
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1.5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4.5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7.5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2.5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7.5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12.5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3.5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17.5 mL (175 mg)	21 mL (210 mg)

(1) 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液は一時的に経口投与ができない患者に対する代替療法である

体重 40 kg 以上 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する単剤療法の用量（**1 日 2 回投与**）(1) (2)：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg) 最大推奨用量
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4.5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13.5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22.5 mL (225 mg)

(1) 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液は一時的に経口投与ができない患者に対する代替療法である

(2) 体重 50 kg 以上の青年及び小児では、成人と同じ用法・用量で使用する

併用療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する適切な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 20 kg 未満の小児では、成人と比較してクリアランスが大きいため、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 8 mg/kg/日までとするが、非盲検試験（第 4.8 項及び第 5.2 項を参照）では、これらの小児の少数に 12 mg/kg/日までの用量が使用された。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する併用療法の推奨用法・用量を要約する。

開始用量	2 mg/kg/日
単回負荷用量	推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 20 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	8 mg/kg/日まで

下記の表に、処方用量及び体重に応じた 1 回あたりの点滴静注液の容量の例を示す。点滴静注液の正確な容量は、小児の正確な体重に基づいて計算すること。

体重 20 kg 未満の 4 歳以上の小児に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）(1)：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg)	0.6 mL/kg (6 mg/kg) 最大推奨用量
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1.5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4.5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7.5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)

(1) 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液は一時的に経口投与ができない患者に対する代替療法である

体重 20 kg 以上 30 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）(1)：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg) 最大推奨用量
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
25 kg	2.5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7.5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12.5 mL (125 mg)

(1) 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液は一時的に経口投与ができない患者に対する代替療法である

体重 30 kg 以上 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg) 最大推奨用量
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3.5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4.5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13.5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。Vimpat 10 mg/mL 点滴静注液は一時的に経口投与ができない患者に対する代替療法である

負荷用量

小児では負荷用量の投与について検討されていない。体重 50 kg 未満の青年及び小児では負荷用量の投与は推奨されない。

4 歳未満の小児

4 歳未満の小児に対するラコサミドの安全性及び有効性は未だ確立されていない。また、利用可能なデータはない。

用法

点滴静注液は 15～60 分間かけて 1 日 2 回静脈内投与する。1 回 200 mg を超える用量（すなわち、>400 mg/日）を投与する場合は 1 回に少なくとも 30 分かけて投与することが推奨される。Vimpat 点滴静注液は希釈なし、又は生理食塩液、50 mg/mL（5%）ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液で希釈して静脈内投与する。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載の添加剤のいずれかに対して過敏症のある患者。

第二度又は第三度の房室ブロックが確認されている患者。

4.4 警告及び使用上の注意

自殺念慮及び自殺行為

様々な適応症に対して抗てんかん薬を投与した患者で自殺念慮及び自殺行為が報告されている。また、抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも、自殺念慮及び自殺行為リスクの若干の増加が示されている。このリスクの機序は不明であり、利用可能なデータからはラコサミドによるリスク増加の可能性を排除することはできない。したがって、自殺念慮及び自殺行為の徴候が認められないか患者を観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及びその介護者）に対して、自殺念慮又は自殺行為の徴候があらわれた場合は医師の診察を受けるよう指導すること（第 4.8 項参照）。

心調律及び心伝導

臨床試験において、ラコサミドによる用量依存的なPR間隔の延長が認められている。心伝導障害又は重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往歴が確認されている患者に投与する場合、高齢患者に投与する場合、又はPR間隔の延長を伴うことが知られている薬剤と併用投与する場合、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。

このような患者に対して、ラコサミドを400 mg/日を超える用量で投与する前及びラコサミドを定常状態まで漸増した後に心電図検査を行うことを考慮すること。

市販後の使用経験で、第二度以上の房室ブロックが報告されている。てんかん患者を対象としたラコサミドのプラセボ対照試験では、心房細動及び心房粗動は報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の経験では、いずれも報告されている（第4.8項参照）。

第二度以上の房室ブロックの症状（脈が遅い又は不規則、ふらつき感、失神等）、心房細動及び心房粗動の症状（動悸、脈が速い又は不規則、息切れ等）を患者に認識させること。これらの症状があらわれた場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

浮動性めまい

ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいが認められており、事故による外傷や転倒の発生が増加するおそれがある。したがって、患者に対して、本剤により起こりうる影響をよく理解するまで注意するよう指導すること（第4.8項参照）。

本製品は1バイアルあたり2.6 mmol（又は59.8 mg）のナトリウムを含む。ナトリウム制限食中の患者には注意して投与すること。

特定の小児てんかん症候群における脳波・臨床上の悪化の可能性

部分発作と全般発作が併存することがあるてんかん症候群を有する小児患者に対するラコサミドの安全性および有効性は確立されていない。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

PR間隔の延長を伴うことが知られている薬剤（カルバマゼピン、ラモトリギン、エスリカルバゼピン、プレガバリン等）を投与している患者及びI群抗不整脈薬を投与している患者では、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。しかしながら、臨床試験のサブグループ解析では、カルバマゼピン又はラモトリギンを併用した患者でPR間隔の延長の増大は認められなかった。

In vitro データ

データ全般から、ラコサミドが相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* 試験により、ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、酵素CYP1A2、2B6及び2C9を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6及び2E1を阻害しないことが示されている。ラコサミドは腸内でP糖たん白質によって輸送されないことが、*in vitro* 試験で示されている。*In*

vitro データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されている。

In vivo データ

ラコサミドは CYP2C19 及び 3A4 を臨床的に意義のあるほどには阻害も誘導もしない。ラコサミド（200 mg 1 日 2 回投与）はミダゾラム（CYP3A4 により代謝される）の AUC に影響を及ぼさなかったが、ミダゾラムの C_{max} は若干増加した（30%）。ラコサミド（300 mg 1 日 2 回投与）はオメプラゾール（CYP2C19 及び 3A4 により代謝される）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）はラコサミドの曝露量に臨床的に問題となる変化を生じなかった。したがって、中程度の CYP2C19 阻害薬がラコサミドの全身曝露量に臨床的に意義のあるほどの影響を及ぼす可能性は低い。

強力な CYP2C9 阻害薬（フルコナゾール等）及び CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）と併用する場合は、ラコサミドの全身曝露量が増加する可能性があるため注意すること。そのような相互作用は *in vivo* では証明されていないが、*in vitro* データからは起こりうるものである。

リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）等の強力な酵素誘導薬は、ラコサミドの全身曝露量を中程度に減少させる可能性がある。したがって、これらの酵素誘導薬の投与を開始又は終了する際は、慎重に行うこと。

抗てんかん薬

相互作用試験において、ラコサミドはカルバマゼピン及びバルプロ酸の血漿中濃度に重大な影響を及ぼさなかった。血漿中ラコサミド濃度はカルバマゼピン及びバルプロ酸の影響を受けなかった。様々な年齢グループの母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導薬として知られているその他の抗てんかん薬との併用（様々な用量のカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）により、ラコサミドの総全身曝露量が 25%低下すると推定された。

経口避妊薬

相互作用試験において、ラコサミドと経口避妊薬エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。これらの薬剤を併用時に、プロゲステロンの濃度に影響はなかった。

その他

相互作用試験により、ラコサミドはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ラコサミドとメトホルミンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

ワルファリンとラコサミドを併用投与しても、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある変化は生じない。

ラコサミドとアルコールの相互作用に関する薬物動態学的データはないが、薬力学的作用の可能性を排除することはできない。

ラコサミドのたん白結合率は15%未満である。したがって、たん白結合部位の競合を介した他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

すべての抗てんかん薬に関して、抗てんかん薬を投与した女性の子供は、奇形の有病率が一般集団における有病率（約3%）の2～3倍にのぼることが示されている。治療した集団では、多剤併用療法で奇形の増加が認められているが、治療及び／又は疾患がどの程度関与しているかは不明である。

また、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害であるため、有効なてんかん治療を中断してはならない。

ラコサミドに関連するリスク

妊婦に対してラコサミドを投与したときの十分なデータは得られていない。動物試験では、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかったが、ラット及びウサギのいずれにおいても母体毒性用量で胚・胎児毒性が認められた（第5.3項参照）。ヒトに対するリスクは不明である。

妊娠中は、明らかに必要な場合（母親に対する有益性が胎児に対するリスクを明らかに上回る場合）を除いて、ラコサミドを使用しないこと。女性が妊娠することを決定した場合は、本剤の使用について慎重に再検討すること。

授乳

ラコサミドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。動物試験ではラコサミドの乳汁中への移行が示されている。念のため、ラコサミド投与中は授乳を中止すべきである。

受胎能

ヒト最大推奨用量（MRHD）投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約2倍までの血漿中AUCが得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

ラコサミドは運転及び機械操作能力に対して軽微～中程度の影響を及ぼす。ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいや霧視が認められている。

したがって、ラコサミドが運転能力や機械操作能力に及ぼす影響をよく理解するまで、運転やその他の危険を伴う可能性のある機械類の操作をしないよう患者に指導すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

部分てんかん発作患者を対象とした併用療法に関するプラセボ対照臨床試験の併合解析（1,308 例）では、ラコサミド群に無作為割付けされた患者の 61.9%、プラセボ群に無作為割付けされた患者の 35.2%に、少なくとも 1 件の副作用が報告された。ラコサミド群に無作為割付けされた患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は浮動性めまい、頭痛、悪心及び複視であった。これらの重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。一部の副作用は用量に依存し、用量を減量することにより軽減することができた。中枢神経系及び胃腸系の副作用の発現率及び重症度は、ほとんどの場合、時間の経過に伴って低下した。

これらの対照試験での副作用による投与中止率は、ラコサミド群に無作為割付けされた患者では 12.2%、プラセボ群に無作為割付けされた患者では 1.6%であった。ラコサミドの投与中止に至った最もよくみられた副作用は浮動性めまいであった。中枢神経系副作用（浮動性めまい等）の発現率は負荷投与後の方が高かった。

カルバマゼピン徐放錠（CR）に対する非劣性を検討した単剤療法試験では、ラコサミドを投与された患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は頭痛及び浮動性めまいであった。副作用による投与中止率は、ラコサミドを投与された患者では 10.6%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 15.6%であった。

副作用の一覧

下記の表に、臨床試験及び市販後の使用経験で報告された副作用の発現頻度を示す。発現頻度は以下のように定義する：極めてよくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、時にみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、不明（入手されているデータから頻度を推定できない）。各頻度別分類内では、重篤度の高い順に副作用を示す。

器官別大分類	極めてよくみられる	よくみられる	時にみられる	不明
血液およびリンパ系障害				無顆粒球症[1]
免疫系障害			薬物過敏症[1]	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）[1、2]
精神障害		うつ病 錯乱状態 不眠症[1]	攻撃性 激越[1] 多幸気分[1] 精神病性障害[1] 自殺企図[1] 自殺念慮 幻覚[1]	
神経系障害	浮動性めまい 頭痛	平衡障害 協調運動異常 記憶障害 認知障害	失神[2]	痙攣[3]

器官別大分類	極めてよくみられる	よくみられる	時にみられる	不明
		傾眠 振戦 眼振 感覚鈍麻 構語障害 注意力障害 錯感覚		
眼障害	複視	霧視		
耳および迷路障害		回転性めまい 耳鳴		
心臓障害			房室ブロック(1、2) 徐脈(1、2) 心房細動(1、2) 心房粗動(1、2)	
胃腸障害	悪心	嘔吐 便秘 鼓腸 消化不良 口内乾燥 下痢		
肝胆道系障害			肝機能検査異常(2)	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹(1)	血管浮腫(1) 蕁麻疹(1)	スティーブンス・ジョンソン症候群(1) 中毒性表皮壊死融解症(1)
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮		
一般・全身障害および投与部位の状態		歩行障害 無力症 疲労 易刺激性 酩酊感 注射部位疼痛・不快感(4) 注射部位刺激感(4)	紅斑(4)	
傷害、中毒および処置合併症		転倒 皮膚裂傷 挫傷		

(1) 市販後の使用経験で報告された副作用
(2)「特定の副作用の詳細」を参照
(3) 非盲検試験で報告された副作用
(4) 静脈内投与に伴う局所的な副作用

特定の副作用の詳細

ラコサミドの使用により用量依存的なPR間隔の延長との関連が認められる。PR間隔の延長に伴う副作用（房室ブロック、失神、徐脈等）が発現する可能性がある。てんかん患者を対象とした併用療法試験では、第一度房室ブロックの発現率は低く、ラコサミド200 mg群では0.7%、400 mg群では0%、600 mg群では0.5%、プラセボ群では0%であった。これらの試験では第二度以上の房室ブロックは認められなかった。しかしながら、市販後の使用経験で、ラコサミド投与に関連する第二度及び第三度房室ブロックが報告されている。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、PR間隔の延長の程度はラコサミド群とカルバマゼピン群で同程度であった。

併用療法試験の併合解析では、失神の発現率は低く、ラコサミドを投与したてんかん患者（n=944）では 0.1%、プラセボを投与したてんかん患者（n=364）では 0.3%であり、差はなかった。カルバマゼピン CR 対照の単剤療法試験では、失神は、ラコサミドを投与した患者 444 例中 7 例（1.6%）に、カルバマゼピン CR を投与した患者では 442 例中 1 例（0.2%）に報告された。

心房細動又は心房粗動は短期の臨床試験ではいずれも報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の使用経験ではいずれも報告されている。

臨床検査値の異常

1～3 剤の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたプラセボ対照試験で肝機能検査値異常が認められている。ALT 上昇（ULN の 3 倍以上）が、ラコサミド群の 0.7%（7/935 例）及びプラセボ群の 0%（0/356 例）で認められた。

多臓器過敏症反応

多臓器過敏症反応［好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）としても知られる］が一部の抗てんかん薬を投与した患者で報告されている。これらの反応のあらわれ方は様々であるが、通常は発熱及び発疹を呈し、様々な器官系の障害を伴うことがある。多臓器過敏症反応が疑われる場合は、ラコサミドの投与を中止すること。

小児患者

4～16 歳未満の小児患者対象とした併用療法の非盲検試験におけるラコサミドの安全性プロファイルは、成人患者でみられた安全性プロファイルと同様であった。小児患者で最も高頻度に報告された副作用は嘔吐（17.1%）、浮動性めまい（16.7%）、傾眠（12.1%）、頭痛（11.7%）及び痙攣（10.1%）であった。その他に、食欲減退（6.6%）、嗜眠（4.3%）及び異常行動（1.9%）が報告された。

高齢患者

カルバマゼピン CR 対照の単剤療法試験では、高齢患者（65 歳以上）に認められたラコサミド投与に関連する副作用の種類は、65 歳未満の成人患者と同様であった。しかしながら、高齢患者に認められた転倒、下痢及び振戦の発現率は、65 歳未満の成人患者に比べて 5%以上高かった。65 歳未満の成人患者に比べて高齢患者で最も高頻度に認められた心臓関連の副作用は第一度房室ブロックであった。本事象の発現率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 4.8%（3/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 1.6%（6/382 例）であった。有害事象による投与中止率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 21.0%（13/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 9.2%（35/382 例）であった。高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間にみられたこれらの差は、カルバマゼピン CR を投与された患者でも同様に認められた。

副作用が疑われる症例の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての症例を報告すること。

4.9 過量投与

症状

ラコサミドを誤ってもしくは意図して過剰投与された被験者に認められた症状は、主に中枢神経系及び胃腸系の症状であった。

- 400 mg 超～800 mg を投与された被験者に認められた副作用は、ラコサミドの推奨用量を投与された被験者と臨床的な違いはなかった。
- 800 mg 超を投与された被験者には、浮動性めまい、悪心、嘔吐及び発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）が認められた。心伝導障害、ショック及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの一度の過量服用（もしくは企図的単回過量投与）による死亡例が認められた。

処置

ラコサミドの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。ラコサミドの過量投与に対する治療としては、一般的な対症療法を行い、必要に応じて血液透析を行うこと（第 5.2 項参照）。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX18

作用機序

有効成分のラコサミド（(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide）は機能性アミノ酸である。

ラコサミドがヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro* 電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることが示されている。

薬力学的作用

ラコサミドは部分発作及び原発性全般発作の様々な動物モデルにおいて発作を防ぎ、キンドリングの形成を遅延させた。

非臨床実験で、ラコサミドはレベチラセタム、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート又はガバペンチンとの併用により相乗的又は相加的な抗痙攣作用を示した。

臨床的有効性及び安全性

成人患者

単剤療法

ラコサミドの単剤療法としての有効性は、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有するてんかん患者 886 例を対象にした二重盲検並行群間カルバマゼピン CR 対照非劣性試験で立証された。患者は、1：1 の割合でラコサミド又はカルバマゼピン CR に無作為に割り付けられた。用量は、用量反応性に基づき、カルバマゼピン CR の用量は 400～1200 mg/日、ラコサミドの用量は 200～600 mg/日とした。投与期間は治療に対する反応に依存しており、最大 121 週間とした。

Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 89.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 91.1%であった。調整された群間差の絶対値は−1.3%（95%信頼区間：−5.5, 2.8）であった。Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 77.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 82.7%であった。

65 歳以上の高齢患者（ラコサミドを投与された患者で 62 例、カルバマゼピン CR を投与された患者で 57 例）における 6 ヵ月間発作消失率は投与群間で同程度であり、全患者集団とも同程度であった。ラコサミドを投与された高齢患者のうち、55 例（88.7%）は維持用量が 200 mg/日であり、6 例（9.7%）は 400 mg/日、1 例（1.6%）は 400 mg/日超であった。

単剤療法への切替え

単剤療法への切替えにおけるラコサミドの有効性及び安全性は、既存対照多施設共同二重盲検無作為化試験で立証された。本試験には、1～2 剤の市販の抗てんかん薬を一定用量で投与されているにもかかわらず部分発作のコントロールができない 16～70 歳のてんかん患者 425 例が組み入れられた。患者は、3：1 の割合でラコサミド 400 mg/日投与又は 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられ、ラコサミドの単剤療法に切り替えた。漸増期間を完了し、抗てんかん薬の減量中止期間を開始した 400 mg/日投与患者 284 例及び 300 mg/日投与患者 99 例のうち、それぞれ 71.5%及び 70.7%の患者がラコサミド単剤療法を 57～105 日間（中央値 71 日間）維持した。中央値は、目標とする観察期間 70 日を超えた。

併用療法

ラコサミドの推奨用量（200 mg/日、400 mg/日）での併用療法としての有効性は、維持療法期間を 12 週間とした 3 件の多施設共同無作為化プラセボ対照臨床試験で立証された。ラコサミド 600 mg/日も併用療法に関する対照試験で有効であることが示されたが、有効性は 400 mg/日と同程度であり、中枢神経系及び胃腸系の副作用のためこの用量に忍容性を示す患者の割合が少なかった。したがって、600 mg/日は推奨されない。最大推奨用量は 400 mg/日である。部分てんかん発作患者 1308 例（部分てんかん発作歴：平均 23 年）が参加したこれらの試験は、コントロール

不良な部分てんかん発作患者（二次性全般化発作の有無を問わない）を対象として 1～3 剤の抗てんかん薬と併用時のラコサミドの有効性と安全性を評価するために計画された。全体では、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 23%、ラコサミド 200 mg/日群 34%、ラコサミド 400 mg/日群 40%であった。

ラコサミドの単回静脈内投与による負荷用量の薬物動態及び安全性は、成人部分てんかん発作患者（16～60 歳）を対象として、併用療法としてラコサミドを急速に投与開始した場合［初回に単回静脈内負荷用量（200 mg を含む）を投与し、その後 1 日 2 回経口投与（静脈内用量と同じ用量）を行う］の安全性及び忍容性を評価するために計画された多施設共同非盲検試験で検討された。

小児患者

4 歳以上の小児における部分発作の臨床発現は、成人と同様である。4 歳以上の小児におけるラコサミドの有効性は、部分発作を有する青年及び成人のデータから外挿された。小児用量の適応が確立され（第 4.2 項参照）、かつ安全性が確認された（第 4.8 項参照）場合、青年及び成人と同様の反応が予想された。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

静脈内投与後、点滴の終了時に C_{max} に達した。血漿中薬物濃度は経口投与（100～800 mg）と静脈内投与（50～300 mg）で用量に比例して増加した。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg である。ラコサミドの血漿たん白結合率は 15%未満である。

生体内変化

投与量の 95%がラコサミド又は代謝物として尿中に排泄される。ラコサミドの代謝については完全には明らかにされていない。

尿中に排泄される主な化合物は、ラコサミド未変化体（投与量の約 40%）と代謝物の O-脱メチル体（30%未満）である。

セリン誘導体であるとされる極性画分は尿中では約 20%を占めたが、一部の被験者の血漿中では少量（0%～2%）検出されたのみであった。少量（0.5%～2%）のその他の代謝物が尿中に認められた。

In vitro データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されているが、*in vivo* では代謝に主に寄与するアイソエンザイムは確認されていない。高代謝能者（EM；CYP2C19 の高い代謝能を有する者）と低代謝能者（PM；CYP2C19 の代謝能が欠損又は低い者）の薬物動態を比較したとき、ラコサミドの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。更に、オメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）との相互作

用試験で、血漿中ラコサミド濃度に臨床的に意義のある変化は認められず、この経路の重要性は小さいことが示された。O-脱メチルラコサミドの血漿中濃度は血漿中ラコサミド濃度の約 15%である。この主要代謝物の薬理活性は不明である。

排泄

ラコサミドは、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。放射性同位元素で標識したラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。ラコサミドの消失半減期は約 13 時間である。薬物動態は用量比例性を示し、経時的な変化は認められず、被験者内及び被験者間の変動は小さかった。1 日 2 回投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に到達する。血漿中濃度は累積係数約 2 で上昇する。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

特別な患者集団における薬物動態

性別

臨床試験により、性別はラコサミドの血漿中濃度に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示されている。

腎機能障害

健康被験者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者ではラコサミドの AUC が約 30%増加し、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎疾患患者では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。

ラコサミドは血液透析により血漿中から有効に除去される。4 時間の血液透析治療後、ラコサミドの AUC は約 50%減少する。したがって、血液透析後に補充投与が推奨される（第 4.2 項参照）。中等度及び重度の腎機能障害患者では、代謝物 O-脱メチル体の曝露量が数倍に増加した。末期腎疾患患者で血液透析を行わなかった場合、本代謝物の曝露量は増加し、24 時間の採血中継続的に上昇した。末期腎疾患患者における本代謝物の曝露量の増加が有害作用の発現に至るか否かは不明であるが、本代謝物の薬理活性は確認されていない。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（AUC_{norm} が約 50%高かった）。検討した患者で曝露量が高かったのは、一つには腎機能の低下によるものであった。検討したこれらの患者では、腎外クリアランスの低下によりラコサミドの AUC が 20%増加したと推定された。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 4.2 項参照）。

高齢者（65 歳超）

男女の高齢者（75 歳超の患者を 4 例含む）を対象とした試験において、若年男性と比較して男性高齢者では AUC が約 30%、女性高齢者では約 50%増加した。これは一つには低体重に関連している。体重で基準化した AUC の差はそれぞれ 26%及び 23%である。曝露量の変動の増大も認められた。この試験の高齢被験者では、ラコサミドの腎クリアランスは若干低下していたのみであった。

腎機能の低下により適応となる場合を除き、一般的な用量の減量は必要ないと考えられる（第 4.2 項参照）。

小児患者

2 つの非盲検試験の生後 6 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 79 例から得られたスパースな血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析によって、小児のラコサミドの薬物動態プロファイルを決定した。投与されたラコサミドは 2～12 mg/kg 日（小児の体重区分に関わらず）の 1 日 2 回であり、体重 50 kg 以上の小児に対しては最大 400 mg/日であった。

典型的な血漿クリアランスは、体重 20、30 及び 50 kg の小児患者でそれぞれ 1.08、1.40 及び 1.92 L/h であった。それに対して、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 1.92 L/h と推定された。

5.3 前臨床安全性データ

毒性試験で得られた血漿中ラコサミド濃度は患者で認められたものと同程度であるかごくわずかに高いのみであり、ヒト曝露量のマージンは小さいか又はない。

麻酔したイヌに対してラコサミドを静脈内投与した安全性薬理試験において、恐らく心抑制作用によるものと考えられる一過性の PR 間隔及び QRS 間隔の延長及び血圧の低下が認められた。これらの一過性の変化は、最大推奨臨床用量を投与後と同じ濃度範囲以上で認められた。麻酔したイヌ及びカニクイザルに対して 15～60 mg/kg を静脈内投与時に、心房及び心室伝導の遅延、房室ブロック及び房室解離が認められた。

反復投与毒性試験では、ラットにおいて、臨床曝露量の約 3 倍以上で軽度の可逆性の肝臓の変化が認められた。これらの変化には、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、血清中肝酵素濃度の増加及び総コレステロール及びトリグリセリドの増加が含まれた。肝細胞の肥大の他には、組織病理学的変化は認められなかった。

げっ歯類及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて、予想される臨床曝露量と同程度の全身曝露量に相当する母体毒性用量で、周産期における死産児数及び出生児死亡数の増加、及び生存同腹児数及び出生児体重のわずかな低下が認められた。これ以上の曝露レベルについては母体毒性のため動物で検討できなかったことから、ラコサミドの胚・胎児毒性及び催奇形性の特徴を十分に明らかにするにはデータが不十分である。

ラットを用いた試験で、ラコサミド及び／又はその代謝物は胎盤関門を容易に通過することが示されている。

幼若ラット及び幼若イヌにみられた毒性の種類は、成熟動物と質的な違いはなかった。幼若ラットでは、予想される臨床曝露量と同様の全身曝露量で、体重減少が認められた。幼若イヌでは、

予想される臨床曝露量よりも低い全身曝露量で、一過性及び用量依存性の中枢神経系の臨床症状が観察され始めた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

注射用水

塩化ナトリウム

希塩酸（pH 調整用）

6.2 配合禁忌

6.6 項に示した製剤を除き、他剤と配合しないこと。

6.3 有効期間

3 年

第 6.6 項に示した希釈液で希釈し、ガラス又は PVC バッグ内で保管した場合の製剤の化学的及び物理的な使用上の安定性は 25℃ 以下の温度で 24 時間確認されている。微生物学的観点から、希釈後はすぐに使用すること。すぐに使用しない場合は、使用するまでの保存期間及び保存条件は使用者の責任により、管理及びバリデートされた無菌状態で希釈する場合を除き 2～8℃ で保存し、24 時間以内に使用すること。

6.4 貯蔵上の特別な注意

25℃ を超える温度で保管しないこと。希釈後の製剤の保存条件については第 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容

フッ素重合体でコーティングされた塩化ブチルゴム栓で密封された無色のガラスバイアル（Type 1）

1 箱に 20 mL バイアル 1 本入り、又は 1 箱に 20 mL バイアル 5 本入り

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

本剤は 1 回限りの使い切り製品であり、使用しなかった液は廃棄すること。

Vimpat 点滴静注液は以下の希釈液に対して物理的に適合性があり、以下の希釈液を用いて希釈した後、25℃以下でガラス又は PVC バック内に保管する場合は、少なくとも 24 時間は化学的に安定している。

希釈液：

生理食塩液

50 mg/mL（5%）ブドウ糖注射液

乳酸リンゲル液

7. 医薬品市販承認取得者

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/08/470/016-017

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008 年 8 月 29 日

最終更新日：2013 年 7 月 31 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu/で閲覧可能である。

1.2 米国における添付文書の原文及び和訳

1.2.1 米国における添付文書　原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VIMPAT® safely and effectively. See full prescribing information for VIMPAT.

VIMPAT® (lacosamide) film coated tablet, for oral use, CV
VIMPAT® (lacosamide) injection, for intravenous use, CV
VIMPAT® (lacosamide) oral solution, CV
Initial U.S. Approval: 2008

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.5)	6/2019
Warnings and Precautions (5.3)	11/2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------
VIMPAT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 4 years of age and older.
As the safety of VIMPAT injection has not been established in pediatric patients, VIMPAT injection is indicated for the treatment of partial-onset seizures only in adult patients (17 years of age and older) (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- *Adults (17 years and older):* Initial dosage for monotherapy is 100 mg twice daily; initial dosage for adjunctive therapy is 50 mg twice daily; maximum recommended dosage for monotherapy and adjunctive therapy is 200 mg twice daily (2.1)
- *Pediatric Patients 4 Years to less than 17 years*: The recommended dosage is based on body weight and is administered orally twice daily (2.1)
- Increase dosage based on clinical response and tolerability, no more frequently than once per week (2.1)
- Injection: for intravenous and adult use only when oral administration is temporarily not feasible; dosing regimen is the same as oral regimen; administer over 15 to 60 minutes; obtaining ECG before initiation is recommended in certain patients (2.6, 5.3)
- Dose adjustment is recommended for severe renal impairment (2.3, 12.3)
- Dose adjustment is recommended for mild or moderate hepatic impairment; use in patients with severe hepatic impairment is not recommended (2.4, 12.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg tablets (3)
- 200 mg/20 mL single-dose vial for intravenous use (3)
- 10 mg/mL oral solution (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Monitor patients for suicidal behavior and ideation (5.1)
- VIMPAT may cause dizziness and ataxia (5.2)
- Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities: Obtaining ECG before beginning and after titration to steady-state maintenance is recommended in patients with underlying proarrhythmic conditions or on concomitant medications that affect cardiac conduction; closely monitor these patients (5.3, 7.2)
- VIMPAT may cause syncope (5.4)
- VIMPAT should be gradually withdrawn to minimize the potential of increased seizure frequency (5.5)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/ Multi-Organ Hypersensitivity: Discontinue if no alternate etiology (5.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- Adjunctive therapy: Most common adverse reactions in adults (≥10% and greater than placebo) are diplopia, headache, dizziness, nausea (6.1)
- Monotherapy: Most common adverse reactions are similar to those seen in adjunctive therapy studies (6.1)
- Pediatric patients: Adverse reactions are similar to those seen in adult patients (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 1-844-599-2273 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 6/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage Information
2.2 Converting From a Single Antiepileptic (AED) to VIMPAT Monotherapy
2.3 Dosage Information for Patients with Renal Impairment
2.4 Dosage Information for Patients with Hepatic Impairment
2.5 Administration Instructions for VIMPAT Tablets and Oral Solution
2.6 Preparation and Administration Information for VIMPAT Injection for Adult Patients
2.7 Discontinuation of VIMPAT
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Suicidal Behavior and Ideation
5.2 Dizziness and Ataxia
5.3 Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities
5.4 Syncope
5.5 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)
5.6 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multi-Organ Hypersensitivity
5.7 Risks in Patients with Phenylketonuria
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Strong CYP3A4 or CYP2C9 Inhibitors
7.2 Concomitant Medications that Affect Cardiac Conduction
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
11.1 VIMPAT Tablets
11.2 VIMPAT Injection
11.3 VIMPAT Oral Solution
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Monotherapy in Patients with Partial-Onset Seizures
14.2 Adjunctive Therapy in Patients with Partial-Onset Seizures
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VIMPAT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 4 years of age and older.

As the safety of VIMPAT injection in pediatric patients has not been established, VIMPAT injection is indicated for the treatment of partial-onset seizures only in adult patients (17 years of age and older).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Information

Monotherapy and Adjunctive Therapy

The recommended dosage for adults and pediatric patients 4 years to less than 17 years of age is included in Table 1. In pediatric patients 4 years to less than 17 years of age, the recommended dosing regimen is dependent upon body weight and is only recommended to be administered orally. Dosage should be increased based on clinical response and tolerability, no more frequently than once per week. Titration increments should not exceed those shown in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage for Adults and Pediatric Patients 4 Years and Older*

Age and Body Weight	Initial Dosage	Titration Regimen	Maintenance Dosage
Adults (17 years and older)	**Monotherapy:** 100 mg twice daily (200 mg per day) **Adjunctive Therapy:** 50 mg twice daily (100 mg per day)	Increase by 50 mg twice daily (100 mg per day) every week	**Monotherapy:** 150 mg to 200 mg twice daily (300 mg to 400 mg per day) **Adjunctive Therapy:** 100 mg to 200 mg twice daily (200 mg to 400 mg per day)
	Alternate Initial Dosage: 200 mg single loading dose, followed 12 hours later by 100 mg twice daily		
Pediatric patients weighing 50 kg or more	50 mg twice daily (100 mg per day)	Increase by 50 mg twice daily (100 mg per day) every week	**Monotherapy:** 150 mg to 200 mg twice daily (300 mg to 400 mg per day) **Adjunctive Therapy:** 100 mg to 200 mg twice daily (200 mg to 400 mg per day)
Pediatric patients weighing 30 kg to less than 50 kg	1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day)	Increase by 1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day) every week	2 mg/kg to 4 mg/kg twice daily (4 mg/kg/day to 8 mg/kg/day)
Pediatric patients weighing 11 kg to less than 30 kg	1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day)	Increase by 1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day) every week	3 mg/kg to 6 mg/kg twice daily (6 mg/kg/day to 12 mg/kg/day)

*when not specified, the dosage is the same for monotherapy and adjunctive therapy

In adjunctive clinical trials in adult patients, a dosage higher than 200 mg twice daily (400 mg per day) was not more effective and was associated with a substantially higher rate of adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.2)*].

VIMPAT Injection Dosage in Adult Patients (17 years and older)

VIMPAT injection may be used for adult patients when oral administration is temporarily not feasible [*see Dosage and Administration (2.6) and Warnings and Precautions (5.3)*]. VIMPAT injection can be administered intravenously to adult patients with the same dosing regimens described for oral dosing, including the loading dose. The use of VIMPAT injection in pediatric patients has not been studied.

The clinical study experience of intravenous VIMPAT is limited to 5 days of consecutive treatment.

Loading Dose in Adult Patients (17 Years and Older)

VIMPAT and VIMPAT injection may be initiated in adult patients with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by 100 mg twice daily (200 mg per day). This maintenance dose regimen should be continued for one week. VIMPAT can then be titrated as recommended in Table 1. The adult loading dose should be administered with medical supervision because of the increased incidence of CNS adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

The use of a loading dose in pediatric patients has not been studied.

2.2 Converting From a Single Antiepileptic (AED) to VIMPAT Monotherapy

For patients who are already on a single AED and will convert to VIMPAT monotherapy, withdrawal of the concomitant AED should not occur until the therapeutic dosage of VIMPAT is achieved and has been administered for at least 3 days. A gradual withdrawal of the concomitant AED over at least 6 weeks is recommended.

2.3 Dosage Information for Patients with Renal Impairment

For patients with mild to moderate renal impairment, no dosage adjustment is necessary.

For patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CL_{CR}) less than 30 mL/min as estimated by the Cockcroft-Gault equation for adults; CL_{CR} less than 30 mL/min/1.73m^2 as estimated by the Schwartz equation for pediatric patients] or end-stage renal disease, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended.

In all patients with renal impairment, the dose titration should be performed with caution.

Hemodialysis

VIMPAT is effectively removed from plasma by hemodialysis. Following a 4-hour hemodialysis treatment, dosage supplementation of up to 50% should be considered.

Concomitant Strong CYP3A4 or CYP2C9 Inhibitors

Dose reduction may be necessary in patients with renal impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 [*see Drug Interactions (7.1), Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Dosage Information for Patients with Hepatic Impairment

For patients with mild or moderate hepatic impairment, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended. The dose titration should be performed with caution in patients with hepatic impairment. VIMPAT use is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

Concomitant Strong CYP3A4 and CYP2C9 Inhibitors

Dose reduction may be necessary in patients with hepatic impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 [*see Drug Interactions (7.1), Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.5 Administration Instructions for VIMPAT Tablets and Oral Solution

VIMPAT tablets and oral solution may be taken with or without food.

VIMPAT Tablets

VIMPAT tablets should be swallowed whole with liquid. Do not divide VIMPAT tablets.

VIMPAT Oral Solution

A calibrated measuring device is recommended to measure and deliver the prescribed dose accurately. A household teaspoon or tablespoon is not an adequate measuring device.

VIMPAT oral solution may also be administered using a nasogastric tube or gastrostomy tube.

Discard any unused VIMPAT oral solution remaining after 7 weeks of first opening the bottle.

2.6 Preparation and Administration Information for VIMPAT Injection for Adult Patients

Preparation

VIMPAT injection can be administered intravenously without further dilution or may be mixed with diluents listed below. The diluted solution should not be stored for more than 4 hours at room temperature.

Diluents:

Sodium Chloride Injection 0.9% (w/v)
Dextrose Injection 5% (w/v)
Lactated Ringer's Injection

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Product with particulate matter or discoloration should not be used.

VIMPAT injection is for single-dose only. Any unused portion of VIMPAT injection should be discarded.

Administration

The recommended infusion rate is 30 to 60 minutes; however, infusions as rapid as 15 minutes can be administered if required [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Intravenous infusion of VIMPAT may cause bradycardia, AV blocks, and ventricular tachyarrhythmia [*see Warnings and Precautions (5.3)*]. Obtaining an ECG before beginning VIMPAT and after VIMPAT is titrated to steady-state maintenance dose is recommended in patients with underlying proarrhythmic conditions or on concomitant medications that affect cardiac conduction [*see Drug Interactions (7.2)*].

Storage and Stability

The diluted solution should not be stored for more than 4 hours at room temperature. Any unused portion of VIMPAT injection should be discarded.

2.7 Discontinuation of VIMPAT

When discontinuing VIMPAT, a gradual withdrawal over at least 1 week is recommended [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VIMPAT Tablets

- 50 mg: pink, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "50" on the other
- 100 mg: dark yellow, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "100" on the other
- 150 mg: salmon, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "150" on the other
- 200 mg: blue, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "200" on the other

VIMPAT Injection

- 200 mg/20 mL: clear, colorless sterile solution in single-dose vials

VIMPAT Oral Solution

- 10 mg/mL: clear, colorless to yellow or yellow-brown, strawberry-flavored liquid

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including VIMPAT, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number of events is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed.

Table 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 2: Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis

Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar.

Anyone considering prescribing VIMPAT or any other AED must balance this risk with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which antiepileptics are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

5.2 Dizziness and Ataxia

VIMPAT may cause dizziness and ataxia. In adult patients with partial-onset seizures taking 1 to 3 concomitant AEDs, dizziness was experienced by 25% of patients randomized to the recommended doses (200 to 400 mg/day) of VIMPAT (compared with 8% of placebo patients) and was the adverse event most frequently leading to discontinuation (3%). Ataxia was experienced by 6% of patients randomized to the recommended doses (200 to 400 mg/day) of VIMPAT (compared to 2% of placebo patients). The onset of dizziness and ataxia was most commonly observed during titration. There was a substantial increase in these adverse events at doses higher than 400 mg/day [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Dizziness and ataxia were also observed in pediatric clinical trials.

5.3 Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities

PR Interval Prolongation, Atrioventricular Block, and Ventricular Tachyarrhythmia

Dose-dependent prolongations in PR interval with VIMPAT have been observed in clinical studies in adult patients and in healthy volunteers [*see Clinical Pharmacology (12.2)*]. In adjunctive clinical trials in adult patients with partial-onset seizures, asymptomatic first-degree atrioventricular (AV) block was observed as an adverse reaction in 0.4% (4/944) of patients randomized to receive VIMPAT and 0% (0/364) of patients randomized to receive placebo. One case of profound bradycardia was observed in a patient during a 15-minute infusion of 150 mg VIMPAT. When VIMPAT is given with other drugs that prolong the PR interval, further PR prolongation is possible.

In the postmarketing setting, there have been reports of cardiac arrhythmias in patients treated with VIMPAT, including bradycardia, AV block, and ventricular tachyarrhythmia, which have rarely resulted in asystole, cardiac arrest, and death. Most, although not all, cases have occurred in patients with underlying proarrhythmic conditions, or in those taking concomitant medications that affect cardiac conduction or prolong the PR interval. These events have occurred with both oral and intravenous routes of administration and at prescribed doses as well as in the setting of overdose [*see Overdosage (10)*].

VIMPAT should be used with caution in patients with underlying proarrhythmic conditions such as known cardiac conduction problems (e.g., marked first-degree AV block, second-degree or higher AV block and sick

sinus syndrome without pacemaker), severe cardiac disease (such as myocardial ischemia or heart failure, or structural heart disease), and cardiac sodium channelopathies (e.g., Brugada Syndrome). VIMPAT should also be used with caution in patients on concomitant medications that affect cardiac conduction, including sodium channel blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, potassium channel blockers, and medications that prolong the PR interval [*see Drug Interactions (7.2)*]. In such patients, obtaining an ECG before beginning VIMPAT, and after VIMPAT is titrated to steady-state maintenance dose, is recommended. In addition, these patients should be closely monitored if they are administered VIMPAT through the intravenous route [*see Adverse Reactions (6.1), Drug Interactions (7.2)*].

Atrial Fibrillation and Atrial Flutter

In the short-term investigational trials of VIMPAT in adult patients with partial-onset seizures there were no cases of atrial fibrillation or flutter. Both atrial fibrillation and atrial flutter have been reported in open label partial-onset seizure trials and in postmarketing experience. In adult patients with diabetic neuropathy, for which VIMPAT is not indicated, 0.5% of patients treated with VIMPAT experienced an adverse reaction of atrial fibrillation or atrial flutter, compared to 0% of placebo-treated patients. VIMPAT administration may predispose to atrial arrhythmias (atrial fibrillation or flutter), especially in patients with diabetic neuropathy and/or cardiovascular disease.

5.4 Syncope

In the short-term controlled trials of VIMPAT in adult patients with partial-onset seizures with no significant system illnesses, there was no increase in syncope compared to placebo. In the short-term controlled trials in adult patients with diabetic neuropathy, for which VIMPAT is not indicated, 1.2% of patients who were treated with VIMPAT reported an adverse reaction of syncope or loss of consciousness, compared with 0% of placebo-treated patients with diabetic neuropathy. Most of the cases of syncope were observed in patients receiving doses above 400 mg/day. The cause of syncope was not determined in most cases. However, several were associated with either changes in orthostatic blood pressure, atrial flutter/fibrillation (and associated tachycardia), or bradycardia. Cases of syncope have also been observed in open-label clinical partial-onset seizure studies in adult and pediatric patients. These cases were associated with a history of risk factors for cardiac disease and the use of drugs that slow AV conduction.

5.5 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)

As with all AEDs, VIMPAT should be withdrawn gradually (over a minimum of 1 week) to minimize the potential of increased seizure frequency in patients with seizure disorders.

5.6 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multi-Organ Hypersensitivity

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), also known as multi-organ hypersensitivity, has been reported in patients taking antiepileptic drugs, including VIMPAT. Some of these events have been fatal or life-threatening. DRESS typically, although not exclusively, presents with fever, rash, lymphadenopathy and/or facial swelling, in association with other organ system involvement, such as hepatitis, nephritis, hematologic abnormalities, myocarditis, or myositis, sometimes resembling an acute viral infection. Eosinophilia is often present. This disorder is variable in its expression, and other organ systems not noted here may be involved. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (e.g., fever, lymphadenopathy) may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. VIMPAT should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

5.7 Risks in Patients with Phenylketonuria

Phenylalanine can be harmful in patients with phenylketonuria (PKU). VIMPAT oral solution contains aspartame, a source of phenylalanine. A 200 mg dose of VIMPAT oral solution (equivalent to 20 mL) contains

0.32 mg of phenylalanine. Before prescribing VIMPAT oral solution to a patient with PKU, consider the combined daily amount of phenylalanine from all sources, including VIMPAT oral solution.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Suicidal Behavior and Ideation [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Dizziness and Ataxia [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Syncope [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

VIMPAT Tablet and Oral Solution

In the premarketing development of adjunctive therapy for partial-onset seizures, 1327 adult patients received VIMPAT tablets in controlled and uncontrolled trials, of whom 1000 were treated for longer than 6 months, and 852 for longer than 12 months. The monotherapy development program included 425 adult patients, 310 of whom were treated for longer than 6 months, and 254 for longer than 12 months.

Monotherapy Historical-Control Trial (Study 1)

In the monotherapy trial, 16% of patients randomized to receive VIMPAT at the recommended doses of 300 and 400 mg/day discontinued from the trial as a result of an adverse reaction. The adverse reaction most commonly (≥1% on VIMPAT) leading to discontinuation was dizziness.

Adverse reactions that occurred in this study were generally similar to those that occurred in adjunctive placebo-controlled studies. One adverse reaction, insomnia, occurred at a rate of ≥2% and was not reported at a similar rate in previous studies. This adverse reaction has also been observed in postmarketing experience [*see Adverse Reactions (6.2)*]. Because this study did not include a placebo control group, causality could not be established.

Dizziness, headache, nausea, somnolence, and fatigue all occurred at lower incidences during the AED Withdrawal Phase and Monotherapy Phase, compared with the Titration Phase [*see Clinical Studies (14.1)*].

Adjunctive Therapy Controlled Trials (Studies 2, 3, and 4)

In adjunctive therapy controlled clinical trials, the rate of discontinuation as a result of an adverse reaction was 8% and 17% in patients randomized to receive VIMPAT at the recommended doses of 200 and 400 mg/day, respectively, 29% at 600 mg/day (1.5 times greater than the maximum recommended dose), and 5% in patients randomized to receive placebo. The adverse reactions most commonly (>1% on VIMPAT and greater than placebo) leading to discontinuation were dizziness, ataxia, vomiting, diplopia, nausea, vertigo, and blurred vision.

Table 3 gives the incidence of adverse reactions that occurred in ≥2% of adult patients with partial-onset seizures in the VIMPAT total group and for which the incidence was greater than placebo.

Table 3: Adverse Reactions Incidence in Adjunctive Therapy Pooled, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Partial-Onset Seizures (Studies 2, 3, and 4)

Adverse Reaction	Placebo N=364 %	VIMPAT 200 mg/day N=270 %	VIMPAT 400 mg/day N=471 %	VIMPAT 600 mg/day* N=203 %	VIMPAT Total N=944 %
Ear and labyrinth disorder					
Vertigo	1	5	3	4	4
Eye disorders					
Diplopia	2	6	10	16	11
Blurred Vision	3	2	9	16	8
Gastrointestinal disorders					
Nausea	4	7	11	17	11
Vomiting	3	6	9	16	9
Diarrhea	3	3	5	4	4
General disorders and administration site conditions					
Fatigue	6	7	7	15	9
Gait disturbance	<1	<1	2	4	2
Asthenia	1	2	2	4	2
Injury, poisoning and procedural complications					
Contusion	3	3	4	2	3
Skin laceration	2	2	3	3	3
Nervous system disorders					
Dizziness	8	16	30	53	31
Headache	9	11	14	12	13
Ataxia	2	4	7	15	8
Somnolence	5	5	8	8	7
Tremor	4	4	6	12	7
Nystagmus	4	2	5	10	5
Balance disorder	0	1	5	6	4
Memory impairment	2	1	2	6	2
Psychiatric disorders					
Depression	1	2	2	2	2
Skin and subcutaneous disorders					
Pruritus	1	3	2	3	2

*600 mg dose is 1.5 times greater than the maximum recommended dose.

The overall adverse reaction rate was similar in male and female patients. Although there were few non-Caucasian patients, no differences in the incidences of adverse reactions compared to Caucasian patients were observed.

Pediatric Patients (4 to less than 17 Years of Age)

Safety of VIMPAT was evaluated in clinical studies of pediatric patients 4 to less than 17 years of age for the treatment of partial-onset seizures. Across studies in pediatric patients with partial-onset seizures, 328 patients 4 to less than 17 years of age received VIMPAT oral solution or tablet, of whom 148 received VIMPAT for at least 1 year. Adverse reactions reported in clinical studies of pediatric patients 4 to less than 17 years of age were similar to those seen in adult patients.

Laboratory Abnormalities

Abnormalities in liver function tests have occurred in controlled trials with VIMPAT in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant anti-epileptic drugs. Elevations of ALT to ≥3x ULN occurred in 0.7% (7/935) of VIMPAT patients and 0% (0/356) of placebo patients. One case of hepatitis with transaminases >20x ULN occurred in one healthy subject 10 days after VIMPAT treatment completion, along with nephritis (proteinuria and urine casts). Serologic studies were negative for viral hepatitis. Transaminases returned to normal within one month without specific treatment. At the time of this event, bilirubin was normal. The hepatitis/nephritis was interpreted as a delayed hypersensitivity reaction to VIMPAT.

Other Adverse Reactions

The following is a list of adverse reactions reported by patients treated with VIMPAT in all clinical trials in adult patients with partial-onset seizures, including controlled trials and long-term open-label extension trials. Adverse reactions addressed in other tables or sections are not listed here.

Blood and lymphatic system disorders: neutropenia, anemia

Cardiac disorders: palpitations

Ear and labyrinth disorders: tinnitus

Gastrointestinal disorders: constipation, dyspepsia, dry mouth, oral hypoaesthesia

General disorders and administration site conditions: irritability, pyrexia, feeling drunk

Injury, poisoning, and procedural complications: fall

Musculoskeletal and connective tissue disorders: muscle spasms

Nervous system disorders: paresthesia, cognitive disorder, hypoaesthesia, dysarthria, disturbance in attention, cerebellar syndrome

Psychiatric disorders: confusional state, mood altered, depressed mood

VIMPAT Injection

Adverse reactions with intravenous administration to adult patients generally were similar to those that occurred with the oral formulation, although intravenous administration was associated with local adverse reactions such as injection site pain or discomfort (2.5%), irritation (1%), and erythema (0.5%). One case of profound bradycardia (26 bpm: BP 100/60 mmHg) occurred in a patient during a 15-minute infusion of 150 mg VIMPAT. This patient was on a beta-blocker. Infusion was discontinued and the patient experienced a rapid recovery.

The safety of a 15-minute loading dose administration of VIMPAT Injection 200 mg to 400 mg followed by oral administration of VIMPAT given twice daily at the same total daily dose as the initial intravenous infusion was assessed in an open-label study in adult patients with partial-onset seizures. Patients had to have been maintained on a stable dose regimen of 1 to 2 marketed antiepileptics for at least 28 days prior to treatment assignment. Treatment groups were as follows:

- Single dose of intravenous VIMPAT Injection 200 mg followed by oral VIMPAT 200 mg/day (100 mg every 12 hours)
- Single dose of intravenous VIMPAT Injection 300 mg followed by oral VIMPAT 300 mg/day (150 mg every 12 hours)
- Single dose of intravenous VIMPAT Injection 400 mg followed by oral VIMPAT 400 mg/day (200 mg every 12 hours).

Table 4 gives the incidence of adverse reactions that occurred in ≥5% of adult patients in any VIMPAT dosing group.

Table 4: Adverse Reactions in a 15-minute Infusion Study in Adult Patients with Partial-Onset Seizures

Adverse Reaction	VIMPAT 200 mg N=25 %	VIMPAT 300 mg N=50 %	VIMPAT 400 mg N=25 %	VIMPAT Total N=100 %
Eye disorders				
Diplopia	4	6	20	9
Blurred Vision	0	4	12	5
Gastrointestinal disorders				
Nausea	0	16	24	14
Dry mouth	0	6	12	6
Vomiting	0	4	12	5
Oral Paresthesia	4	4	8	5
Oral Hypoesthesia	0	6	8	5
Diarrhea	0	8	0	4
General disorders/administration site conditions				
Fatigue	0	18	12	12
Gait disturbance	8	2	0	3
Chest pain	0	0	12	3
Nervous system disorders				
Dizziness	20	46	60	43
Somnolence	0	34	36	26
Headache	8	4	16	8
Paresthesia	8	6	4	6
Tremor	0	6	4	4
Abnormal Coordination	0	6	0	3
Skin & subcutaneous tissue disorders				
Pruritus	0	6	4	4
Hyperhidrosis	0	0	8	2

Adverse reactions that occurred with infusion of VIMPAT 200 mg over 15-minutes followed by VIMPAT 100 mg administered orally twice per day were similar in frequency to those that occurred in 3-month adjunctive therapy controlled trials. Considering the difference in period of observations (1 week vs. 3 months), the incidence of CNS adverse reactions, such as dizziness, somnolence, and paresthesia may be higher with 15-minute administration of VIMPAT Injection than with administration over a 30-to 60-minute period.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of VIMPAT. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: Agranulocytosis
Psychiatric disorders: Aggression, agitation, hallucination, insomnia, psychotic disorder
Skin and subcutaneous tissue disorders: Angioedema, rash, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.
Neurologic disorders: New or worsening seizures

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A4 or CYP2C9 Inhibitors

Patients with renal or hepatic impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 may have a significant increase in exposure to VIMPAT. Dose reduction may be necessary in these patients.

7.2 Concomitant Medications that Affect Cardiac Conduction

VIMPAT should be used with caution in patients on concomitant medications that affect cardiac conduction (sodium channel blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, potassium channel blockers) including those that prolong PR interval (including sodium channel blocking AEDs), because of a risk of AV block, bradycardia, or ventricular tachyarrhythmia. In such patients, obtaining an ECG before beginning VIMPAT, and after VIMPAT is titrated to steady-state, is recommended. In addition, these patients should be closely monitored if they are administered VIMPAT through the intravenous route [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as VIMPAT, during pregnancy. Encourage women who are taking VIMPAT during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of VIMPAT in pregnant women.

Lacosamide produced developmental toxicity (increased embryofetal and perinatal mortality, growth deficit) in rats following administration during pregnancy. Developmental neurotoxicity was observed in rats following administration during a period of postnatal development corresponding to the third trimester of human pregnancy. These effects were observed at doses associated with clinically relevant plasma exposures *(see Data)*.

In the U.S. general population the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

Oral administration of lacosamide to pregnant rats (20, 75, or 200 mg/kg/day) and rabbits (6.25, 12.5, or 25 mg/kg/day) during the period of organogenesis did not produce any effects on the incidences of fetal structural abnormalities. However, the maximum doses evaluated were limited by maternal toxicity in both species and embryofetal death in rats. These doses were associated with maternal plasma lacosamide exposures (AUC) approximately 2 and 1 times (rat and rabbit, respectively) that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day.

In two studies in which lacosamide (25, 70, or 200 mg/kg/day and 50, 100, or 200 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, increased perinatal mortality and decreased body weights in the offspring were observed at the highest dose tested. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rats (70 mg/kg/day) was associated with a maternal plasma lacosamide AUC similar to that in humans at the MRHD.

Oral administration of lacosamide (30, 90, or 180 mg/kg/day) to rats during the neonatal and juvenile periods of development resulted in decreased brain weights and long-term neurobehavioral changes (altered open field performance, deficits in learning and memory). The early postnatal period in rats is generally thought to correspond to late pregnancy in humans in terms of brain development. The no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was associated with a plasma lacosamide AUC less than that in humans at the MRHD.

In Vitro Data
Lacosamide has been shown *in vitro* to interfere with the activity of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), a protein involved in neuronal differentiation and control of axonal outgrowth. Potential adverse effects on CNS development related to this activity cannot be ruled out.

8.2 Lactation

Risk Summary
There are no data on the presence of lacosamide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Studies in lactating rats have shown excretion of lacosamide and/or its metabolites in milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VIMPAT and any potential adverse effects on the breastfed infant from VIMPAT or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of VIMPAT tablets and oral solution have been established in pediatric patients 4 to less than 17 years of age. Use of VIMPAT in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of VIMPAT in adults with partial-onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in 328 pediatric patients 4 to less than 17 years of age [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Safety of VIMPAT injection in pediatric patients has not been established.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 years have not been established.

Animal Data
Lacosamide has been shown *in vitro* to interfere with the activity of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), a protein involved in neuronal differentiation and control of axonal outgrowth. Potential related adverse effects on CNS development cannot be ruled out. Administration of lacosamide to rats during the neonatal and juvenile periods of postnatal development (approximately equivalent to neonatal through adolescent development in humans) resulted in decreased brain weights and long-term neurobehavioral changes (altered open field performance, deficits in learning and memory). The no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was associated with a plasma lacosamide exposure (AUC) less than that in humans at the maximum recommended human dose of 400 mg/day.

8.5 Geriatric Use

There were insufficient numbers of elderly patients enrolled in partial-onset seizure trials (n=18) to adequately determine whether they respond differently from younger patients.

No VIMPAT dose adjustment based on age is necessary. In elderly patients, dose titration should be performed with caution, usually starting at the lower end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function, decreased renal function, increased cardiac conduction abnormalities, and polypharmacy [*see Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Renal Impairment

Based on data in adults, no dose adjustment is necessary in adult and pediatric patients with mild to moderate renal impairment (CL_{CR} ≥30 mL/min). In adult and pediatric patients with severe renal impairment (CL_{CR} <30 mL/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended [*see Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3)*].

In all patients with renal impairment, dose titration should be performed with caution.

VIMPAT is effectively removed from plasma by hemodialysis. Dosage supplementation of up to 50% following hemodialysis should be considered.

8.7 Hepatic Impairment

Based on data in adults, for adult and pediatric patients with mild to moderate hepatic impairment, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended. Patients with mild to moderate hepatic impairment should be observed closely during dose titration [*see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment. VIMPAT use is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

VIMPAT is a Schedule V controlled substance.

9.2 Abuse

In a human abuse potential study, single doses of 200 mg and 800 mg lacosamide produced euphoria-type subjective responses that differentiated statistically from placebo; at 800 mg, these euphoria-type responses were statistically indistinguishable from those produced by alprazolam, a Schedule IV drug. The duration of the euphoria-type responses following lacosamide was less than that following alprazolam. A high rate of euphoria was also reported as an adverse event in the human abuse potential study following single doses of 800 mg lacosamide (15% [5/34]) compared to placebo (0%) and in two pharmacokinetic studies following single and multiple doses of 300-800 mg lacosamide (ranging from 6% [2/33] to 25% [3/12]) compared to placebo (0%). However, the rate of euphoria reported as an adverse event in the VIMPAT development program at therapeutic doses was less than 1%.

9.3 Dependence

Abrupt termination of lacosamide in clinical trials with diabetic neuropathic pain patients produced no signs or symptoms that are associated with a withdrawal syndrome indicative of physical dependence. However, psychological dependence cannot be excluded due to the ability of lacosamide to produce euphoria-type adverse events in humans.

10 OVERDOSAGE

Events reported after an intake of more than 800 mg (twice the maximum recommended daily dosage) of VIMPAT include dizziness, nausea, and seizures (generalized tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac

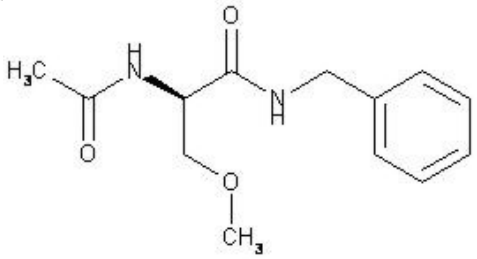
conduction disorders, confusion, decreased level of consciousness, cardiogenic shock, cardiac arrest, and coma have also been observed. Fatalities have occurred following lacosamide overdoses of several grams.

There is no specific antidote for overdose with VIMPAT. Standard decontamination procedures should be followed. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of patient. A Certified Poison Control Center should be contacted for up to date information on the management of overdose with VIMPAT.

Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of VIMPAT (reduction of systemic exposure by 50% in 4 hours). Hemodialysis may be indicated based on the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

11 DESCRIPTION

The chemical name of lacosamide, the single (R)-enantiomer, is (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide (IUPAC). Lacosamide is a functionalized amino acid. Its molecular formula is $C_{13}H_{18}N_2O_3$ and its molecular weight is 250.30. The chemical structure is:



Lacosamide is a white to light yellow powder. It is sparingly soluble in water and slightly soluble in acetonitrile and ethanol.

11.1 VIMPAT Tablets

VIMPAT tablets for oral administration contain lacosamide and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and dye pigments as specified below:
VIMPAT tablets are supplied as debossed tablets and contain the following coloring agents:
50 mg tablets: red iron oxide, black iron oxide, FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake
100 mg tablets: yellow iron oxide
150 mg tablets: yellow iron oxide, red iron oxide, black iron oxide
200 mg tablets: FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake

11.2 VIMPAT Injection

VIMPAT injection is a clear, colorless, sterile solution containing 10 mg lacosamide per mL for intravenous infusion. One 20-mL vial contains 200 mg of lacosamide drug substance. The inactive ingredients are sodium chloride and water for injection. Hydrochloric acid is used for pH adjustment. VIMPAT injection has a pH of 3.5 to 5.0.

11.3 VIMPAT Oral Solution

VIMPAT oral solution contains 10 mg of lacosamide per mL. The inactive ingredients are purified water, sorbitol solution, glycerin, polyethylene glycol, carboxymethylcellulose sodium, acesulfame potassium,

methylparaben, flavoring (including natural and artificial flavors, propylene glycol, aspartame, and maltol), anhydrous citric acid and sodium chloride.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which VIMPAT exerts its antiepileptic effects in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes and inhibition of repetitive neuronal firing.

12.2 Pharmacodynamics

A pharmacokinetic-pharmacodynamic (efficacy) analysis was performed based on the pooled data from the 3 efficacy trials for partial-onset seizures. Lacosamide exposure is correlated with the reduction in seizure frequency. However, doses above 400 mg/day do not appear to confer additional benefit in group analyses.

Cardiac Electrophysiology

Electrocardiographic effects of VIMPAT were determined in a double-blind, randomized clinical pharmacology trial of 247 healthy subjects. Chronic oral doses of 400 and 800 mg/day were compared with placebo and a positive control (400 mg moxifloxacin). VIMPAT did not prolong QTc interval and did not have a dose-related or clinically important effect on QRS duration. VIMPAT produced a small, dose-related increase in mean PR interval. At steady-state, the time of the maximum observed mean PR interval corresponded with t_{max}. The placebo-subtracted maximum increase in PR interval (at t_{max}) was 7.3 ms for the 400 mg/day group and 11.9 ms for the 800 mg/day group. For patients who participated in the controlled trials, the placebo-subtracted mean maximum increase in PR interval for a 400 mg/day VIMPAT dose was 3.1 ms in patients with partial-onset seizures and 9.4 ms for patients with diabetic neuropathy.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of VIMPAT have been studied in healthy adult subjects (age range 18 to 87), adults with partial-onset seizures, adults with diabetic neuropathy, and subjects with renal and hepatic impairment.

VIMPAT is completely absorbed after oral administration with negligible first-pass effect with a high absolute bioavailability of approximately 100%. The maximum lacosamide plasma concentrations occur approximately 1 to 4 hour post-dose after oral dosing, and elimination half-life is approximately 13 hours. Steady state plasma concentrations are achieved after 3 days of twice daily repeated administration. Pharmacokinetics of VIMPAT are dose proportional (100-800 mg) and time invariant, with low inter- and intra-subject variability. Compared to lacosamide the major metabolite, O-desmethyl metabolite, has a longer T_{max} (0.5 to 12 hours) and elimination half-life (15-23 hours).

Absorption and Bioavailability

VIMPAT is completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of VIMPAT tablets is approximately 100%. Food does not affect the rate and extent of absorption.

After intravenous administration, C_{max} is reached at the end of infusion. The 30- and 60-minute intravenous infusions are bioequivalent to the oral tablet. For the 15-minute intravenous infusion, bioequivalence was met for $AUC_{(0\text{-}tz)}$ but not for C_{max}. The point estimate of C_{max} was 20% higher than C_{max} for oral tablet and the 90% CI for C_{max} exceeded the upper boundary of the bioequivalence range.

In a trial comparing the oral tablet with an oral solution containing 10 mg/mL lacosamide, bioequivalence between both formulations was shown.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to the 100 mg twice daily oral administration.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg and thus close to the volume of total body water. VIMPAT is less than 15% bound to plasma proteins.

Metabolism and Elimination

VIMPAT is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation.

After oral and intravenous administration of 100 mg [14C]-lacosamide approximately 95% of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5% in the feces. The major compounds excreted were unchanged lacosamide (approximately 40% of the dose), its O-desmethyl metabolite (approximately 30%), and a structurally unknown polar fraction (~20%). The plasma exposure of the major human metabolite, O-desmethyl-lacosamide, is approximately 10% of that of lacosamide. This metabolite has no known pharmacological activity.

The CYP isoforms mainly responsible for the formation of the major metabolite (O-desmethyl) are CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. The elimination half-life of the unchanged drug is approximately 13 hours and is not altered by different doses, multiple dosing or intravenous administration.

There is no enantiomeric interconversion of lacosamide.

Specific Populations

Renal Impairment

Lacosamide and its major metabolite are eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion.

The AUC of VIMPAT was increased approximately 25% in mildly (CL_{CR} 50-80 mL/min) and moderately (CL_{CR} 30-50 mL/min) and 60% in severely ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) renally impaired patients compared to subjects with normal renal function ($CL_{CR} > 80$ mL/min), whereas C_{max} was unaffected. VIMPAT is effectively removed from plasma by hemodialysis. Following a 4-hour hemodialysis treatment, AUC of VIMPAT is reduced by approximately 50% [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Hepatic Impairment

Lacosamide undergoes metabolism. Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50-60% higher AUC compared to healthy subjects). The pharmacokinetics of lacosamide have not been evaluated in severe hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Pediatric Patients (4 to less than 17 Years of Age)

The pediatric pharmacokinetic profile of VIMPAT was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in two open-label studies in 79 pediatric patients with partial-onset seizures that included patients 4 years to less than 17 years of age. Both apparent clearance and apparent volume of distribution increase as body weight increases. For patients weighing 11 kg, 28.9 kg (the mean population body weight), and 70 kg, the typical plasma half-life ($t_{1/2}$) is 7.4 hours, 10.6 hours, and 14.8 hours, respectively. Steady state plasma concentrations are achieved after 3 days of twice daily repeated administration. A weightbased dosing regimen is necessary to achieve lacosamide exposures in pediatric patients 4 to less than 17 years of age similar to those observed in adults treated at effective doses of VIMPAT [*see Dosage and Administration (2.1)*].

The pharmacokinetics of VIMPAT in pediatric patients are similar when used as monotherapy or as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures.

Geriatric Patients

In the elderly (>65 years), dose and body-weight normalized AUC and C_{max} is about 20% increased compared to young subjects (18-64 years). This may be related to body weight and decreased renal function in elderly subjects.

Gender

VIMPAT clinical trials indicate that gender does not have a clinically relevant influence on the pharmacokinetics of VIMPAT.

Race

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of VIMPAT between Asian, Black, and Caucasian subjects.

CYP2C19 Polymorphism

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of VIMPAT between CYP2C19 poor metabolizers and extensive metabolizers. Results from a trial in poor metabolizers (PM) (N=4) and extensive metabolizers (EM) (N=8) of cytochrome P450 (CYP) 2C19 showed that lacosamide plasma concentrations were similar in PMs and EMs, but plasma concentrations and the amount excreted into urine of the O-desmethyl metabolite were about 70% reduced in PMs compared to EMs.

Drug Interactions

In Vitro Assessment of Drug Interactions

In vitro metabolism studies indicate that lacosamide does not induce the enzyme activity of drug metabolizing cytochrome P450 isoforms CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 and 3A4. Lacosamide did not inhibit CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 at plasma concentrations observed in clinical studies.

In vitro data suggest that lacosamide has the potential to inhibit CYP2C19 at therapeutic concentrations. However, an *in vivo* study with omeprazole did not show an inhibitory effect on omeprazole pharmacokinetics.

Lacosamide was not a substrate or inhibitor for P-glycoprotein.
Lacosamide is a substrate of CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. Patients with renal or hepatic impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 may have increased exposure to lacosamide.

Since <15% of lacosamide is bound to plasma proteins, a clinically relevant interaction with other drugs through competition for protein binding sites is unlikely.

In Vivo Assessment of Drug Interactions

- Drug interaction studies with AEDs

  - Effect of VIMPAT on concomitant AEDs

    VIMPAT 400 mg/day had no influence on the pharmacokinetics of 600 mg/day valproic acid and 400 mg/day carbamazepine in healthy subjects.

    The placebo-controlled clinical studies in patients with partial-onset seizures showed that steady-state plasma concentrations of levetiracetam, carbamazepine, carbamazepine epoxide, lamotrigine,

topiramate, oxcarbazepine monohydroxy derivative (MHD), phenytoin, valproic acid, phenobarbital, gabapentin, clonazepam, and zonisamide were not affected by concomitant intake of VIMPAT at any dose.

- Effect of concomitant AEDs on VIMPAT
  Drug-drug interaction studies in healthy subjects showed that 600 mg/day valproic acid had no influence on the pharmacokinetics of 400 mg/day VIMPAT. Likewise, 400 mg/day carbamazepine had no influence on the pharmacokinetics of VIMPAT in a healthy subject study. Population pharmacokinetics results in patients with partial-onset seizures showed small reductions (15% to 20% lower) in lacosamide plasma concentrations when VIMPAT was coadministered with carbamazepine, phenobarbital or phenytoin.

- Drug-drug interaction studies with other drugs
  - Digoxin
    There was no effect of VIMPAT (400 mg/day) on the pharmacokinetics of digoxin (0.5 mg once daily) in a study in healthy subjects.
  - Metformin
    There were no clinically relevant changes in metformin levels following coadministration of VIMPAT (400 mg/day).

    Metformin (500 mg three times a day) had no effect on the pharmacokinetics of VIMPAT (400 mg/day).
  - Omeprazole
    Omeprazole is a CYP2C19 substrate and inhibitor.

    There was no effect of VIMPAT (600 mg/day) on the pharmacokinetics of omeprazole (40 mg single dose) in healthy subjects. The data indicated that lacosamide had little *in vivo* inhibitory or inducing effect on CYP2C19.

    Omeprazole at a dose of 40 mg once daily had no effect on the pharmacokinetics of VIMPAT (300 mg single dose). However, plasma levels of the O-desmethyl metabolite were reduced about 60% in the presence of omeprazole.
  - Midazolam
    Midazolam is a 3A4 substrate.

    There was no effect of VIMPAT (200 mg single dose or repeat doses of 400 mg/day given as 200 mg BID) on the pharmacokinetics of midazolam (single dose, 7.5 mg), indicating no inhibitory or inducing effects on CYP3A4.
  - Oral Contraceptives
    There was no influence of VIMPAT (400 mg/day) on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an oral contraceptive containing 0.03 mg ethinylestradiol and 0.15 mg levonorgestrel in healthy subjects, except that a 20% increase in ethinylestradiol C_{max} was observed.
  - Warfarin

    Co-administration of VIMPAT (400 mg/day) with warfarin (25 mg single dose) did not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of warfarin in a study in healthy male subjects.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
There was no evidence of drug related carcinogenicity in mice or rats. Mice and rats received lacosamide once daily by oral administration for 104 weeks at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 1 and 3 times, respectively, the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day.

Mutagenesis
Lacosamide was negative in an *in vitro* Ames test and an *in vivo* mouse micronucleus assay. Lacosamide induced a positive response in the *in vitro* mouse lymphoma assay.

Fertility
No adverse effects on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Monotherapy in Patients with Partial-Onset Seizures

The efficacy of VIMPAT in monotherapy was established in a historical-control, multicenter, randomized trial that included 425 patients, age 16 to 70 years, with partial-onset seizures (Study 1). To be included in Study 1, patients were required to be taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic drugs. This treatment continued into the 8 week baseline period. To remain in the study, patients were required to have at least 2 partial-onset seizures per 28 days during the 8 week baseline period. The baseline period was followed by a 3 week titration period, during which VIMPAT was added to the ongoing antiepileptic regimen. This was followed by a 16-week maintenance period (i.e., a 6-week withdrawal period for background antiepileptic drugs, followed by a 10-week monotherapy period). Patients were randomized 3 to 1 to receive VIMPAT 400 mg/day or VIMPAT 300 mg/day. Treatment assignments were blinded. Response to treatment was based upon a comparison of the number of patients who met exit criteria during the maintenance phase, compared to historical controls. The historical control consisted of a pooled analysis of the control groups from 8 studies of similar design, which utilized a sub-therapeutic dose of an antiepileptic drug. Statistical superiority to the historical control was considered to be demonstrated if the upper limit from a 2-sided 95% confidence interval for the percentage of patients meeting exit criteria in patients receiving VIMPAT remained below the lower 95% prediction limit of 65% derived from the historical control data.

The exit criteria were one or more of the following: (1) doubling of average monthly seizure frequency during any 28 consecutive days, (2) doubling of highest consecutive 2-day seizure frequency, (3) occurrence of a single generalized tonic-clonic seizure, (4) clinically significant prolongation or worsening of overall seizure duration, frequency, type or pattern considered by the investigator to require trial discontinuation, (5) status epilepticus or new onset of serial/cluster seizures. The study population profile appeared comparable to that of the historical control population.

For the VIMPAT 400 mg/day group, the estimate of the percentage of patients meeting at least 1 exit criterion was 30% (95% CI: 25%, 36%). The upper limit of the 2-sided 95% CI (36%) was below the threshold of 65% derived from the historical control data, meeting the pre-specified criteria for efficacy. VIMPAT 300 mg/day also met the pre-specified criteria for efficacy.

14.2 Adjunctive Therapy in Patients with Partial-Onset Seizures

The efficacy of VIMPAT as adjunctive therapy in partial-onset seizures was established in three 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials in adult patients (Study 2, Study 3, and Study 4). Enrolled patients had partial-onset seizures with or without secondary generalization, and were not adequately controlled with 1 to 3 concomitant AEDs. During an 8-week baseline period, patients were required to have an average of ≥4 partial-onset seizures per 28 days with no seizure-free period exceeding 21 days. In these 3 trials, patients had a mean duration of epilepsy of 24 years and a median baseline seizure frequency ranging from 10 to 17 per 28 days. 84% of patients were taking 2 to 3 concomitant AEDs with or without concurrent vagal nerve stimulation.

Study 2 compared doses of VIMPAT 200, 400, and 600 mg/day with placebo. Study 3 compared doses of VIMPAT 400 and 600 mg/day with placebo. Study 4 compared doses of VIMPAT 200 and 400 mg/day with placebo. In all three trials, following an 8-week baseline phase to establish baseline seizure frequency prior to randomization, patients were randomized and titrated to the randomized dose (a 1-step back-titration of VIMPAT 100 mg/day or placebo was allowed in the case of intolerable adverse events at the end of the titration phase). During the titration phase, in all 3 adjunctive therapy trials, treatment was initiated at 100 mg/day (50 mg twice daily), and increased in weekly increments of 100 mg/day to the target dose. The titration phase lasted 6 weeks in Study 2 and Study 3, and 4 weeks in Study 4. In all three trials, the titration phase was followed by a maintenance phase that lasted 12 weeks, during which patients were to remain on a stable dose of VIMPAT.

A reduction in 28 day seizure frequency (baseline to maintenance phase), as compared to the placebo group, was the primary variable in all three adjunctive therapy trials. A statistically significant effect was observed with VIMPAT treatment (Figure 1) at doses of 200 mg/day (Study 4), 400 mg/day (Studies 2, 3, and 4), and 600 mg/day (Studies 2 and 3).

Subset evaluations of VIMPAT demonstrate no important differences in seizure control as a function of gender or race, although data on race was limited (about 10% of patients were non-Caucasian).

Figure 1 – Median Percent Reduction in Seizure Frequency per 28 days from Baseline to the Maintenance Phase by Dose

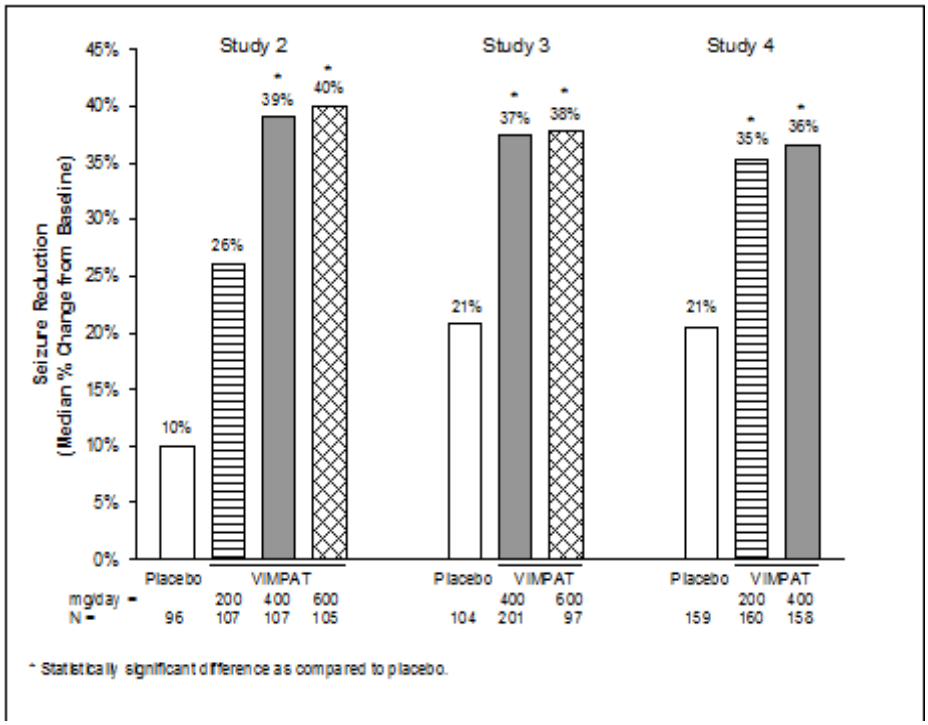
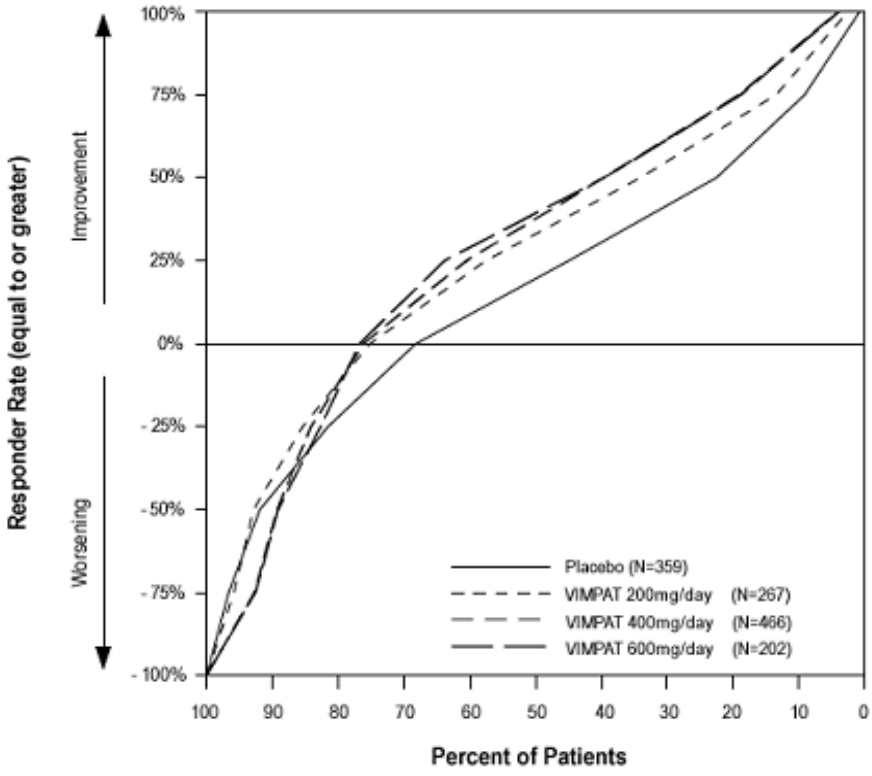


Figure 2 presents the percentage of patients (X-axis) with a percent reduction in partial seizure frequency (responder rate) from baseline to the maintenance phase at least as great as that represented on the Y-axis. A positive value on the Y-axis indicates an improvement from baseline (i.e., a decrease in seizure frequency), while a negative value indicates a worsening from baseline (i.e., an increase in seizure frequency). Thus, in a display of this type, a curve for an effective treatment is shifted to the left of the curve for placebo. The proportion of patients achieving any particular level of reduction in seizure frequency was consistently higher for the VIMPAT groups, compared to the placebo group. For example, 40% of patients randomized to VIMPAT (400 mg/day) experienced a 50% or greater reduction in seizure frequency, compared to 23% of patients randomized to placebo. Patients with an increase in seizure frequency >100% are represented on the Y-axis as equal to or greater than -100%.

Figure 2 – Proportion of Patients by Responder Rate for VIMPAT and Placebo Groups in Studies 2, 3, and 4



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

VIMPAT (lacosamide) Tablets

- 50 mg are pink, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "50" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2477-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2477-60

- 100 mg are dark yellow, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "100" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2478-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2478-60

- 150 mg are salmon, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "150" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2479-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2479-60

- 200 mg are blue, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "200" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2480-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2480-60

VIMPAT (lacosamide) Injection

- 200 mg/20 mL is a clear, colorless sterile solution supplied in 20 mL colorless single-dose glass vials.

200 mg/20 mL vial in cartons of 10 vials	NDC 0131-1810-67

VIMPAT (lacosamide) Oral Solution

- 10 mg/mL is a clear, colorless to yellow or yellow-brown, strawberry-flavored liquid. It is supplied in PET bottles as follows:

200 mL bottles	NDC 0131-5410-71
465 mL bottles	NDC 0131-5410-70

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
[See USP Controlled Room Temperature]

Do not freeze VIMPAT injection or oral solution. Discard any unused VIMPAT oral solution remaining after seven (7) weeks of first opening the bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Suicidal Thinking and Behavior

Patients, their caregivers, and families should be counseled that AEDs, including VIMPAT, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Dizziness and Ataxia

Patients should be counseled that VIMPAT use may cause dizziness, double vision, abnormal coordination and balance, and somnolence. Patients taking VIMPAT should be advised not to drive, operate complex machinery, or engage in other hazardous activities until they have become accustomed to any such effects associated with VIMPAT [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities

Patients should be counseled that VIMPAT is associated with electrocardiographic changes that may predispose to irregular heart beat and syncope. Cardiac arrest has been reported. This risk is increased in patients with underlying cardiovascular disease, with heart conduction problems, or who are taking other medications that affect the heart. Patients should be made aware of and report cardiac signs or symptoms to their healthcare provider right away. Patients who develop syncope should lay down with raised legs and contact their health care provider [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multi-Organ Hypersensitivity

Patients should be aware that VIMPAT may cause serious hypersensitivity reactions affecting multiple organs such as the liver and kidney. VIMPAT should be discontinued if a serious hypersensitivity reaction is suspected. Patients should also be instructed to report promptly to their physicians any symptoms of liver toxicity (e.g., fatigue, jaundice, dark urine) [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Pregnancy Registry

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during VIMPAT therapy. Encourage patients to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of AEDs during pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

MEDICATION GUIDE
VIMPAT (VIM-păt)
(lacosamide)
film coated tablet, for oral use, CV
VIMPAT (VIM-păt)
(lacosamide)
injection, for intravenous use, CV
VIMPAT (VIM-păt)
(lacosamide)
oral solution, CV

Read this Medication Guide before you start taking VIMPAT and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide describes important safety information about VIMPAT. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about VIMPAT?

Do not stop taking VIMPAT without first talking to your healthcare provider. Stopping VIMPAT suddenly can cause serious problems. Stopping seizure medicine suddenly in a patient who has epilepsy can cause seizures that will not stop (status epilepticus).

VIMPAT can cause serious side effects, including:

1. **Like other antiepileptic drugs, VIMPAT may cause suicidal thoughts or actions in a very small number of people, about 1 in 500.**
   Call a healthcare provider right away if you have any of these symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:
   - thoughts about suicide or dying
   - attempt to commit suicide
   - new or worse depression
   - new or worse anxiety
   - feeling agitated or restless
   - panic attacks
   - trouble sleeping (insomnia)
   - new or worse irritability
   - acting aggressive, being angry, or violent
   - acting on dangerous impulses
   - an extreme increase in activity and talking (mania)
   - other unusual changes in behavior or mood

   How can I watch for early symptoms of suicidal thoughts and actions?
   - Pay attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings.
   - Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled.
   - Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you are worried about symptoms.
   - Suicidal thoughts or actions can be caused by things other than medicines. If you have suicidal thoughts or actions, your healthcare provider may check for other causes.
2. VIMPAT may cause you to feel dizzy, have double vision, feel sleepy, or have problems with coordination and walking. Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how VIMPAT affects you.
3. VIMPAT may cause you to have an irregular heartbeat or may cause you to faint. In rare cases, cardiac arrest has been reported. Call your healthcare provider right away if you:
   - have a fast, slow, or pounding heartbeat or feel your heart skip a beat
   - have shortness of breath
   - have chest pain
   - feel lightheaded
   - fainted or if you feel like you are going to faint

   If you have fainted or feel like you are going to faint you should lay down with your legs raised.
4. VIMPAT is a federally controlled substance (CV) because it can be abused or lead to drug dependence. Keep your VIMPAT in a safe place, to protect it from theft. Never give your VIMPAT to anyone else, because it may harm them. Selling or giving away this medicine is against the law.

What is VIMPAT?

VIMPAT is a prescription medicine used to treat partial-onset seizures in people 4 years of age and older.

- It is not known if VIMPAT injection is safe for use in children. Children age 4 years and older should only take VIMPAT by mouth. VIMPAT injection is only for use in people 17 years of age and older.
- It is not known if VIMPAT is safe and effective in children under 4 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking VIMPAT?

Before you take VIMPAT, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or have had depression, mood problems or suicidal thoughts or behavior.
- have heart problems.
- have kidney problems.

- have liver problems.
- have abused prescription medicines, street drugs or alcohol in the past.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if VIMPAT can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking VIMPAT. You and your healthcare provider will decide if you should take VIMPAT while you are pregnant.
  - If you become pregnant while taking VIMPAT, talk to your healthcare provider about registering with the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. You can enroll in this registry by calling 1-888-233-2334. The purpose of this registry is to collect information about the safety of antiepileptic medicine during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VIMPAT passes into your breast milk or if it can harm your baby. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take VIMPAT.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
Taking VIMPAT with certain other medicines may cause side effects or affect how well they work. Do not start or stop other medicines without talking to your healthcare provider. Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take VIMPAT?

- Take VIMPAT exactly as your healthcare provider tells you.
- Your healthcare provider will tell you how much VIMPAT to take and when to take it.
- Your healthcare provider may change your dose if needed.
- Do not stop VIMPAT without first talking to a healthcare provider. Stopping VIMPAT suddenly in a patient who has epilepsy can cause seizures that will not stop (status epilepticus).
- VIMPAT may be taken with or without food.
- Swallow VIMPAT tablets whole with liquid. Do not cut VIMPAT tablets.
- If your healthcare provider has prescribed VIMPAT oral solution, be sure to ask your pharmacist for a medicine dropper or medicine cup to help you measure the correct amount of VIMPAT oral solution. Do not use a household teaspoon. Ask your pharmacist for instructions on how to use the measuring device the right way.
- If you take too much VIMPAT, call your healthcare provider or local Poison Control Center right away.

What should I avoid while taking VIMPAT?
Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how VIMPAT affects you. VIMPAT may cause you to feel dizzy, have double vision, feel sleepy, or have problems with coordination and walking.

What are the possible side effects of VIMPAT?

- See "**What is the most important information I should know about VIMPAT?**"

VIMPAT may cause other serious side effects including:

- **A serious allergic reaction that may affect your skin or other parts of your body such as your liver or blood cells**. Call your healthcare provider right away if you have:
  - a skin rash, hives
  - fever or swollen glands that do not go away
  - shortness of breath
  - tiredness (fatigue)
  - swelling of the legs
  - yellowing of the skin or whites of the eyes
  - dark urine

The most common side effects of VIMPAT in adults include:

- double vision
- headache
- dizziness
- nausea

Side effects of VIMPAT in children are similar to those seen in adults.
These are not all of the possible side effects of VIMPAT. For more information ask your healthcare provider or pharmacist. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VIMPAT?

- Store VIMPAT at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).
- Do not freeze VIMPAT injection or oral solution.
- Throw away any unused VIMPAT oral solution 7 weeks after you first open the bottle.

Keep VIMPAT and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of VIMPAT.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use VIMPAT for a condition for which it was not prescribed. Do not give VIMPAT to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.
This Medication Guide summarizes the most important information about VIMPAT. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VIMPAT that is written for health professionals.

What are the ingredients in VIMPAT?
Active ingredient: lacosamide

Tablet inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide and additional ingredients listed below:

- **50 mg tablets**: red iron oxide, black iron oxide, FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake
- **100 mg tablets**: yellow iron oxide
- **150 mg tablets**: yellow iron oxide, red iron oxide, black iron oxide
- **200 mg tablets**: FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake

Injection inactive ingredients: sodium chloride, water for injection, hydrochloric acid

Oral solution inactive ingredients: purified water, sorbitol solution, glycerin, polyethylene glycol, carboxymethylcellulose sodium, acesulfame potassium, methylparaben, flavoring (including natural and artificial flavors, propylene glycol, aspartame, and maltol), anhydrous citric acid and sodium chloride.

Manufactured for: UCB, Inc. Smyrna, GA 30080
VIMPAT® is a registered trademark under license from Harris FRC Corporation and covered by one or more claims of U.S. Patent 38,551.
For more information, go to www.vimpat.com or call 1-844-599-2273.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 6/2019

1.2.2　米国における添付文書　和訳

主要な処方情報

以下の重要点には、VIMPAT®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は盛り込まれていない。VIMPAT の添付文書（全文）を参照すること。

VIMPAT®（ラコサミド）フィルムコート錠（経口用）、CV
VIMPAT®（ラコサミド）注射剤（点滴静注液）、CV
VIMPAT®（ラコサミド）経口液剤、CV
米国での初回承認日：2008 年

----------最近の主な変更点----------

用法・用量（2.5）	2019 年 6 月
警告及び使用上の注意（5.3）	2018 年 11 月

----------効能・効果----------

- VIMPAT は 4 歳以上の部分てんかん発作患者の治療に適応がある（1）
- 小児患者に対する VIMPAT 注射剤の安全性は確立されていないので、VIMPAT 注射剤は成人（17 歳以上）の部分てんかん発作患者の治療にのみ適応がある（1）

----------用法・用量----------

- *成人（17 歳以上）*：単剤療法の開始用量は 100 mg 1 日 2 回で、併用療法の開始用量は 50 mg 1 日 2 回である。単剤療法及び併用療法の推奨最大用量は 200 mg 1 日 2 回である（2.1）
- *4 歳以上 17 歳未満の小児患者*：推奨用量は体重に基づき、1 日 2 回経口投与する（2.1）
- 臨床効果及び忍容性に基づき、週 1 回を超えない頻度で用量を漸増する（2.1）
- 静脈内注射剤は経口投与が一時的にできない成人患者のみに使用する。投与レジメンは経口剤と同じで、15～60 分かけて投与する。特定の患者では開始前に心電図検査を行うことが推奨される（2.6, 5.3）
- 重度の腎機能障害患者では用量調節が推奨される（2.3, 12.3）
- 肝機能障害：軽度又は中等度の肝機能障害患者では用量調節が推奨される。重度の肝機能障害患者に対する使用は推奨されない（2.4, 12.3）

----------剤形及び含量----------

- 50 mg、100 mg、150 mg、200 mg 錠（3）
- 静注用 200 mg/20 mL 使い捨て用バイアル（3）
- 10 mg/mL 経口液剤（3）

----------禁忌----------

なし（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 自殺行為及び自殺念慮について患者を観察すること（5.1）
- VIMPAT は浮動性めまい及び運動失調を引き起こすことがある（5.2）
- 心調律及び心伝導系の異常：心伝導障害が確認されている患者、PR 間隔の延長を誘発することが知られている薬剤を使用している患者又は重度の心疾患患者では、VIMPAT 開始前と定常状態の維持用量まで漸増後に、心電図検査を行うことを推奨する。これらの患者を綿密に観察する（5.3, 7.2）
- VIMPAT は失神を引き起こすことがある（5.4）
- VIMPAT を中止する場合は、発作の頻度が増加する可能性を最小限に抑えるために、徐々に中止すること（5.5）
- 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応：他の原因がない場合は投与を中止すること（5.6）

----------副作用----------

- 併用療法：高頻度に認められた副作用（発現率が 10%以上かつプラセボ群よりも高かったもの）は複視、頭痛、浮動性めまい、悪心であった（6.1）
- 単剤療法：高頻度に認められた副作用は併用療法の試験で認められたものと同様であった（6.1）
- 小児患者：副作用は成人患者で認められたものと同様であった（6.1）

副作用が疑われる場合は、UCB, Inc.（1-844-599-2273）又は FDA（1-800-FDA-1088 若しくは www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------特別な患者集団への投与----------

妊娠：動物データに基づき、胎児に害を及ぼす恐れがある（8.1）

患者への情報提供及び患者向け医薬品ガイドについては、17 項を参照すること。

改訂：2019 年 6 月

全処方情報：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　用量情報
2.2　抗てんかん薬（AED）の単剤療法からVIMPAT単剤療法への切替え
2.3　腎機能障害患者
2.4　肝機能障害患者
2.5　VIMPAT錠及び経口液剤の投与上の注意
2.6　成人患者用のVIMPAT注射剤の調製及び投与情報
2.7　VIMPATの中止
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　自殺行為及び自殺念慮
5.2　浮動性めまい及び運動失調
5.3　心調律及び心伝導系の異常
5.4　失神
5.5　抗てんかん薬の中止
5.6　好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応
5.7　フェニルケトン尿症患者におけるリスク
6　副作用
6.1　臨床試験の成績
6.2　市販後の経験
7　薬物相互作用
7.1　CYP3A4又はCYP2C9の強力な阻害薬
7.2　心伝導に影響を及ぼす薬剤の併用
8　特別な患者集団への投与
8.1　妊娠
8.2　授乳婦
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　腎機能障害患者
8.7　肝機能障害患者
9　薬物乱用及び依存
9.1　規制物質
9.2　乱用
9.3　依存
10　過量投与
11　組成・性状
11.1　VIMPAT錠
11.2　VIMPAT注射剤
11.3　VIMPAT経口液剤
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性学
13.1　がん原性、変異原性、生殖毒性
14　臨床試験
14.1　部分てんかん発作患者に対する単剤療法
14.2　部分てんかん発作患者に対する併用療法
16　供給／保管及び取扱い方法
16.1　供給
16.2　保管及び取扱い
17　患者への情報提供

*添付文書（全文）から省略された項目・下位項目は記載されていない。

全処方情報

1　効能・効果

VIMPATは4歳以上の部分てんかん発作患者の治療に適応がある。

小児患者に対するVIMPAT注射剤の安全性は確立されていないので、VIMPAT注射剤は成人（17歳以上）の部分てんかん発作患者の治療にのみ適応がある。

2　用法・用量

2.1 用量情報

単剤療法及び併用療法

表 1 に、成人及び 4 歳以上 17 歳未満の小児患者における推奨用量を示す。4 歳以上 17 歳未満の小児患者に対する推奨投与レジメンは体重によって異なり、経口投与のみが推奨される。臨床効果及び忍容性に基づき、週 1 回を超えない頻度で用量を漸増すること。表 1 に示す漸増量を超えないようにする。

表 1：成人及び 4 歳以上の小児患者における推奨用量*

年齢及び体重	開始用量	漸増レジメン	維持用量
成人（17 歳以上）	**単剤療法：**100 mg 1 日 2 回（1 日 200 mg） **併用療法：**50 mg 1 日 2 回（1 日 100 mg） **代替開始用量：**負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、その 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回投与する。	1 週間ごとに 50 mg 1 日 2 回ずつ（1 日 100 mg）増量	**単剤療法：**150～200 mg 1 日 2 回（1 日 300～400 mg） **併用療法：**100～200 mg 1 日 2 回（1 日 200～400 mg）
体重 50 kg 以上の小児患者	50 mg 1 日 2 回（1 日 100 mg）	1 週間ごとに 50 mg 1 日 2 回ずつ（1 日 100 mg）増量	**単剤療法：**150～200 mg 1 日 2 回（1 日 300～400 mg） **併用療法：**100～200 mg 1 日 2 回（1 日 200～400 mg）
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児患者	1 mg/kg 1 日 2 回（1 日 2 mg/kg）	1 週間ごとに 1 mg/kg 1 日 2 回ずつ（2 mg/kg/日）増量	2～4 mg/kg 1 日 2 回（4～8 mg/kg/日）
体重 11 kg 以上 30 kg 未満の小児患者	1 mg/kg 1 日 2 回（1 日 2 mg/kg）	1 週間ごとに 1 mg/kg 1 日 2 回ずつ（2 mg/kg/日）増量	3～6 mg/kg 1 日 2 回（6～12 mg/kg/日）

* 規定がない場合、単剤療法と併用療法の用量は同じである

成人患者を対象とした併用療法試験では、用量を 200 mg 1 日 2 回（1 日 400 mg）より高くしても効果はなく、副作用のかなり高い発現率と関連した［*副作用（6.1）及び臨床試験（14.2）参照*］。

成人患者（17 歳以上）における VIMPAT 注射剤の用量

VIMPAT 注射剤は経口投与が一時的にできない成人患者のみに使用してよい［*用法・用量（2.6）及び警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。VIMPAT 注射剤は、負荷用量を含めて経口投与で処方する場合と同じ投与レジメンで成人患者に静脈内投与できる。小児患者での VIMPAT 注射剤の使用に関する試験は実施されていない。

臨床試験における VIMPAT 静脈内投与の経験は 5 日間の連続投与に限られる。

成人患者（17 歳以上）における負荷用量

成人患者では、VIMPAT 及び VIMPAT 注射剤を初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（1 日 200 mg）で投与してもよい。この維持投与レジメンを 1 週間継続すること。その後表 1 に推奨されるように VIMPAT を漸増できる。成人に負荷用量を投与する際には、中枢神経系副作用の発現率が増加するため、医師の監督下で行うこと［*副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

小児患者での負荷用量の使用に関する試験は実施されていない。

2.2 抗てんかん薬（AED）の単剤療法から VIMPAT 単剤療法への切替え

既に AED の単剤療法を行っている患者で、VIMPAT の単剤療法に切り替える患者では、VIMPAT が治療用量に達し 3 日間以上継続して投与されるまでは、AED の併用を中止すべきではない。併用 AED を 6 週間以上かけて徐々に中止することを推奨する。

2.3 腎機能障害患者

軽度から中等度の腎機能障害患者では用量調節は必要ない。

重度の腎機能障害患者［成人では Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）<30 mL/分、小児では Schwartz 式による推定 CL_{CR}<30 mL/分/1.73 m^2］及び末期腎疾患患者では、VIMPAT の最大用量を 25%減量することが推奨される。

すべての腎機能障害患者に対して、用量の漸増は慎重に行うこと。

血液透析

VIMPAT は血液透析により効果的に血漿中から除去される。4 時間の血液透析後に、用量の最大 50%までの補充投与を考慮すること。

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬との併用

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬を使用している腎機能障害患者では、用量の減量が必要な場合がある［*薬物相互作用（7.1）、特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

2.4 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者では、VIMPAT の最大用量を 25%減量することが推奨される。肝機能障害患者に対して、用量の漸増は慎重に行うこと。重度の肝機能障害患者に対しては VIMPAT の使用は推奨されない。

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬との併用

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬を使用している肝機能障害患者では、用量の減量が必要な場合がある［*薬物相互作用（7.1）、特別な患者集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

2.5 VIMPAT 錠及び経口液剤の投与上の注意

VIMPAT 錠及び経口液剤は食事の有無に関わらず服用できる。

VIMPAT 錠

錠剤は分割せずに、液体と共にすべて飲み込むこと。

VIMPAT 経口液剤

処方された用量を正確に計量して投与するために、目盛りの付いた計量器が推奨される。家庭用のティースプーンやテーブルスプーンは適切な計量器ではない。

また、VIMPAT 経口液剤を経鼻栄養管又は胃瘻管を用いて投与してもよい。

開栓後 7 週間を経過した未使用の VIMPAT 経口液剤の残液は廃棄すること。

2.6 成人患者用の VIMPAT 注射剤の調製及び投与情報

調製

VIMPAT 注射剤はそのまま静脈内投与することができる。また下記の希釈液と混合してもよい。希釈した注射液は室温で 4 時間を超えて保存しないこと。

希釈液：

0.9%（w/v）生理食塩液

5%（w/v）デキストロース注射液

乳酸リンゲル液

注射用医薬品の投与前には、溶液及び容器が検査可能であれば常に粒子状物質及び変色について目視検査すること。粒子状物質や変色が認められる製品は使用しないこと。

VIMPAT 注射剤は単回使用のみである。VIMPAT 注射剤の残液は廃棄すること。

投与

推奨静注時間は 30～60 分であるが、必要であれば 15 分で急速投与できる［*副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

VIMPAT の静脈内投与によって徐脈、房室ブロック又は心室頻脈性不整脈が生じることがある［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。不整脈が誘発されやすい基礎疾患がある患者又は心伝導に影響を及ぼす薬剤を併用している患者では、VIMPAT 開始前と VIMPAT を定常状態の維持用量まで漸増後に、心電図検査を行うことを推奨する［*薬物相互作用（7.2）参照*］。

保存及び安定性

希釈した注射液は室温で 4 時間を超えて保存しないこと。VIMPAT 注射剤の残液は廃棄すること。

2.7 VIMPAT の中止

VIMPAT を中止する場合は、1 週間以上かけて徐々に中止することを推奨する［*警告及び使用上の注意（5.5）参照*］。

3 剤形及び含量

VIMPAT 錠

- 50 mg 錠：ピンク色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「50」と刻印されている
- 100 mg 錠：濃黄色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「100」と刻印されている
- 150 mg 錠：サーモンピンク色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「150」と刻印されている
- 200 mg 錠：青色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「200」と刻印されている

VIMPAT 注射剤

- 200 mg/20 mL：使い捨て用バイアル入りの無色澄明の無菌液剤

VIMPAT 経口液剤

- 10 mg/mL：無色～黄色又は黄褐色澄明のストロベリー風味の液体

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 自殺行為及び自殺念慮

VIMPAT を含め抗てんかん薬（AED）は、いずれの適応症に対して服用している場合も、患者の自殺念慮又は自殺行為のリスクを増大させる。適応症及び薬剤の種類に関わらず、AED を投与している患者については、うつ病、自殺念慮若しくは自殺行為の発現又は悪化、及び／又は気分若しくは行動の異常な変化が認められないか観察すること。

11 剤の AED に関するプラセボ対照臨床試験（単剤療法及び併用療法）199 試験の併合解析において、いずれかの AED に無作為に割り付けられた患者では、自殺念慮又は自殺行為のリスクがプラセボに割り付けられた患者と比較して約 2 倍高い（調整相対リスク 1.8、95%CI：1.2～2.7）ことが示された。これらの試験（投与期間の中央値 12 週間）における自殺行為又は自殺念慮の推定発現率は、AED 投与患者（27,863 例）では 0.43%であったのに対し、プラセボ投与患者（16,029 例）では 0.24%であり、これは、AED を投与した患者 530 例ごとに自殺念慮又は自殺行為が約 1 件増加することに相当する。これらの試験中に自殺は AED 投与患者で 4 件発生し、プラセボ投与患者で

は発生しなかったが、発生件数が少ないため自殺に対するAEDの影響について結論を導くことはできない。

AEDによる自殺念慮又は自殺行為のリスク増加は、AED投与開始後1週間という早期の段階で認められ、評価した投与期間を通して持続した。解析に含まれた試験の大半が24週間以内の試験であったため、24週間以降の自殺念慮又は自殺行為のリスクについては評価できなかった。

解析データでは、自殺念慮又は自殺行為のリスクは薬剤間で概ね一貫していた。このリスク増加の所見は作用機序の異なるAEDで様々な適応症において認められたことから、このリスクはすべてのAEDのいずれの適応症に対する使用にもあてはまることが示唆される。解析対象となった臨床試験では、年齢（5～100歳）によってリスクが大きく異なることはなかった。

表2に、評価対象となったすべてのAEDの絶対リスク及び相対リスクを適応症別に示す。

表2：併合解析における AED の適応症別リスク

適応症	プラセボ投与患者における1000例あたりの事象発現例数	AED投与患者における1000例あたりの事象発現例数	相対リスク：AED投与患者における発現率／プラセボ投与患者における発現率	リスク差：1000例あたりの事象が発現したAED投与患者数－プラセボ投与患者数
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾患	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

自殺念慮又は自殺行為の相対リスクは、精神疾患やその他の疾患に関する臨床試験と比較して、てんかんに関する臨床試験において高かったが、絶対リスク差は同様であった。

VIMPAT又は他のAEDの処方を考慮する際は、このリスクと疾患を治療しない場合のリスクとを比較検討しなければならない。てんかん及びAEDが処方されるその他多くの疾患は、それ自体が罹患率・死亡率及び自殺念慮や自殺行為のリスク増加との関連が認められる。投与中に自殺念慮や自殺行為が認められた場合、処方者はこれらの症状の発現が治療している疾患によるものかどうかを検討する必要がある。

5.2 浮動性めまい及び運動失調

VIMPATは浮動性めまい及び運動失調を引き起こすことがある。併用AEDを1～3剤服用している成人の部分てんかん発作患者において、浮動性めまいはVIMPAT推奨用量（200～400 mg/日）に無作為に割り付けられた患者の25%（プラセボ群は8%）に発現し、最も高頻度に投与中止に至った有害事象であった（3%）。運動失調はVIMPAT推奨用量（200～400 mg/日）に無作為に割り付けられた患者の6%（プラセボ群は2%）に発現した。浮動性めまい及び運動失調の発現は用量漸増中に最も高頻度に認められた。400 mg/日を超える用量では、これらの有害事象の大幅な増加が認められた［*副作用（6.1）参照*］。また、浮動性めまい及び運動失調は小児を対象とした臨床試験でも認められた。

5.3 心調律及び心伝導系の異常

PR 間隔の延長、房室ブロック及び心室性頻脈性不整脈

成人患者及び健康被験者を対象とした臨床試験で、VIMPAT による用量依存的な PR 間隔の延長が認められている［*臨床薬理（12.2）参照*］。成人の部分てんかん発作患者を対象とした併用療法の臨床試験において、副作用として無症候性第一度房室ブロックが認められた患者の割合は、VIMPAT 投与群に無作為に割り付けられた患者では 0.4%（4/944 例）であったが、プラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者では 0%（0/364 例）であった。VIMPAT 150 mg の 15 分間静脈内投与中に、極めて高度の徐脈をきたした症例が 1 例認められた。PR 間隔を延長させる他の薬剤と VIMPAT を併用する場合は、更なる PR 間隔の延長が起こる可能性がある。

市販後に、VIMPAT の投与を受けた患者で、徐脈、房室ブロック及び心室性頻脈性不整脈などの心不整脈が報告されているが、心静止、心停止又は死亡に至ることは稀であった。全部ではないがほとんどの場合、不整脈が誘発されやすい基礎疾患がある患者又は心伝導に影響を及ぼす薬剤又は PR 間隔を延長させる薬剤を併用している患者での発症であった。これらの事象は経口投与でも静脈内投与でも認められ、規定どおりの用量でも過量投与でも報告されている［*過量投与（10）参照*］。

心伝導障害（著明な第一度房室ブロック、第二度以上の房室ブロック及びペースメーカを植え込んでいない洞不全症候群等）が確認されているなど不整脈が誘発されやすい基礎疾患がある患者、重度の心疾患（心筋虚血や心不全、又は器質的心疾患等）を有する患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）の患者では、VIMPAT の投与は慎重に行うこと。また、ナトリウムチャネル遮断薬、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル遮断薬等の心伝導に影響を及ぼす薬剤を併用している患者及び PR 間隔を延長させる薬剤を併用している患者でも、VIMPAT の投与は慎重に行うこと［*薬物相互作用（7.2）参照*］。このような患者では、VIMPAT を開始する前及び VIMPAT を定常状態の維持用量まで漸増後に心電図検査を行うことが推奨される。更に、これらの患者に対して静脈内経路で VIMPAT を投与する場合は、患者を綿密に観察すること。［*副作用（6.1）及び薬物相互作用（7.2）参照*］。

心房細動及び心房粗動

成人の部分てんかん発作患者を対象とした VIMPAT の短期臨床試験では、心房細動及び心房粗動の症例は認められなかった。部分てんかん発作に関する非盲検試験及び市販後の使用経験では、心房細動及び心房粗動のいずれもが報告されている。VIMPAT が適応とならない糖尿病性ニューロパチーの成人患者において、副作用として心房細動又は心房粗動が発現した患者の割合は、VIMPAT を投与した患者では 0.5%であったが、プラセボを投与した患者では 0%であった。VIMPAT の投与は、特に糖尿病性ニューロパチー及び／又は心血管疾患を有する患者では、心房性不整脈（心房細動又は心房粗動）の素因となる可能性がある。

5.4 失神

重大な全身性疾患のない成人の部分てんかん発作患者を対象とした VIMPAT の短期対照試験では、プラセボと比較して失神の増加は認められなかった。VIMPAT の適応症ではない成人の糖尿病性ニューロパチー患者を対象とした短期対照試験では、VIMPAT 投与患者の 1.2%で失神又は意識消失の副作用が報告されたが、プラセボ投与患者では 0%であった。失神症例のほとんどが

400 mg/日を超える用量を投与した患者であった。失神の原因はほとんどの症例で特定されなかった。しかしながら、数例は起立性血圧変動、心房粗動／細動（及びこれに伴う頻脈）又は徐脈に伴うものであった。失神の症例は部分てんかん発作の成人及び小児患者を対象とした非盲検臨床試験でも認められている。これらの症例は心疾患危険因子の病歴及び房室伝導を遅延させる薬剤の使用との関連が認められた。

5.5 抗てんかん薬の中止

すべての AED と同様、VIMPAT を中止する際は、発作性疾患を持つ患者における発作の頻度が増加する可能性を最小限に抑えるために、徐々に（1 週間以上かけて）中止すること。

5.6 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応

好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）（多臓器過敏症反応としても知られる）は、VIMPAT 等の AED を服用していた患者でも報告されている。これらは死亡又は生命の危機に至るものもある。DRESS は通常は、発熱、発疹、リンパ節症及び／又は顔面腫脹が他の器官系の障害（肝炎、腎炎、血液学的な異常、心筋炎、筋炎）と共に発現し（ただし、必ずというわけではない）、急性ウイルス感染症に似ていることがある。好酸球増加がしばしば認められるが、この障害のあらわれ方は様々であり、ここには記載されていない他の器官系の徴候と症状があらわれることもある。発疹が明らかでない場合でも初期の過敏症反応の徴候（例；発熱、リンパ節症）に注意することが重要である。このような徴候又は症状が現れた場合は、患者は速やかに診察を受けること。徴候又は症状の原因が他に明らかにできない場合は、VIMPAT の投与を中止すること。

5.7 フェニルケトン尿症患者のリスク

フェニルアラニンがフェニルケトン尿症（PKU）患者に害を及ぼす場合がある。VIMPAT 経口液剤はフェニルアラニンの源となるアスパルテームを含有する。VIMPAT 経口液剤 200 mg（20 mL に相当）中に 0.32 mg のフェニルアラニンが含まれる。VIMPAT 経口液剤を PKU 患者に処方する前に、VIMPAT 経口液剤を含むフェニルアラニンのあらゆる源からフェニルアラニンの 1 日の総量を検討すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用を本添付文書に記載する。

- 自殺行為及び自殺念慮［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］
- 浮動性めまい及び運動失調［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］
- 心調律及び心伝導系の異常［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］
- 失神［*警告及び使用上の注意（5.4）参照*］
- 好酸球増加及び全身症状を伴う薬物反応（DRESS）／多臓器過敏症反応［*警告及び使用上の注意（5.6）参照*］

6.1 臨床試験の成績

臨床試験は多種多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験において認められた副作用発現頻度は他の薬剤の臨床試験における副作用発現頻度と直接比較することができず、実際に認められる副作用発現頻度を反映しない可能性がある。

VIMPAT 錠／経口液剤

部分てんかん発作に対する併用療法の市販前開発において、対照試験及び非対照試験で 1327 例の成人患者に VIMPAT 錠が投与され、このうち 1000 例に 6 ヵ月以上の投与が行われ、852 例に 12 ヵ月以上の投与が行われた。単剤療法開発プログラムには 425 例の成人患者が含まれ、このうち 310 例に 6 ヵ月以上の投与が行われ、254 例に 12 ヵ月以上の投与が行われた。

単剤療法の既存対照試験（試験 1）

単剤療法試験では、VIMPAT 推奨用量群（300 及び 400 mg/日）に無作為割付けされた患者の 16%が副作用のために試験を中止した。中止に至った最も高頻度の副作用（VIMPAT 群の発現率が 1%以上の副作用）は浮動性めまいであった。

この試験で認められた副作用は、併用療法に関するプラセボ対照試験で認められた本剤による副作用と概ね同様であった。1 つの副作用（不眠症）が 2%以上の頻度で認められ、これまでの試験では同様の頻度では報告されていなかった。この副作用は市販後の使用経験でも認められている［*副作用（6.2）参照*］。本試験ではプラセボ対照群を設けなかったため、因果関係は検証できなかった。

浮動性めまい、頭痛、悪心、傾眠及び疲労が報告された頻度は、いずれも用量漸増期と比較して AED 中止期及び単剤療法期の方が低かった［*臨床試験（14.1）参照*］。

併用療法の対照試験（試験 2、3、4）

併用療法の対照臨床試験における副作用による中止率は、VIMPAT 推奨用量群（200 及び 400 mg/日）に無作為割付けされた患者ではそれぞれ 8%及び 17%、600 mg/日群では 29%（最大推奨用量の 1.5 倍）、プラセボ群では 5%であった。中止に至った高頻度の副作用（VIMPAT 群の発現率が 1%超かつプラセボ群より高い副作用）は浮動性めまい、運動失調、嘔吐、複視、悪心、回転性めまい及び霧視であった。

表 3 に VIMPAT 併合群の成人部分てんかん発作患者の 2%以上に発現し、かつ発現率がプラセボ群よりも高かった副作用の発現率を示す。

表 3：部分発作を有する成人患者に対する併用療法のプラセボ対照試験において発現した副作用発現率（試験 2、3、4）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=364 %	VIMPAT 200 mg/日 N=270 %	VIMPAT 400 mg/日 N=471 %	VIMPAT 600 mg/日* N=203 %	VIMPAT 合計 N=944 %
耳および迷路障害					
回転性めまい	1	5	3	4	4
眼障害					
複視	2	6	10	16	11
霧視	3	2	9	16	8
胃腸障害					
悪心	4	7	11	17	11
嘔吐	3	6	9	16	9
下痢	3	3	5	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	6	7	7	15	9
歩行障害	<1	<1	2	4	2
無力症	1	2	2	4	2
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	3	3	4	2	3
皮膚裂傷	2	2	3	3	3
神経系障害					
浮動性めまい	8	16	30	53	31
頭痛	9	11	14	12	13
運動失調	2	4	7	15	8
傾眠	5	5	8	8	7
振戦	4	4	6	12	7
眼振	4	2	5	10	5
平衡障害	0	1	5	6	4
記憶障害	2	1	2	6	2
精神障害					
うつ病	1	2	2	2	2
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	1	3	2	3	2

*600 mg は最大推奨用量の 1.5 倍

全体的な副作用の発現率は男性患者と女性患者で同様であった。白人以外の患者はごく少数であったが、白人患者と比較して副作用の発現率に差は認められなかった。

小児患者（4 歳～17 歳未満）

部分てんかん発作の治療のため、4 歳から 17 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験において、VIMPAT の安全性が評価されている。部分てんかん発作小児患者を対象とした試験全体で、4 歳から 17 歳未満の患者 328 例に VIMPAT 経口液剤又は VIMPAT 錠を投与、うち 148 例が VIMPAT の投与を 1 年以上受けた。4 歳から 17 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験で報告された副作用は、成人患者を対象とした臨床試験で認められたものと同様であった。

臨床検査値の異常

1～3剤のAEDを併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたVIMPATの対照試験で、肝機能検査値異常が認められている。ALT上昇［基準値上限（ULN）の3倍以上］は、VIMPAT群の0.7%（7/935例）及びプラセボ群の0%（0/356例）で認められた。健康被験者1例において、VIMPAT投与終了の10日後に、腎炎（たん白尿及び尿円柱）と共にトランスアミナーゼ上昇（ULNの20倍超）を伴う肝炎が認められた。血清学的検査ではウイルス性肝炎は陰性であった。トランスアミナーゼ値は、特別な治療を行うことなく1ヵ月以内に正常となった。本事象発現時のビリルビン値は正常であった。この肝炎／腎炎はVIMPATに対する遅延型過敏症反応と解釈された。

その他の副作用

下記に、成人部分てんかん発作患者を対象としたすべての臨床試験（対照試験及び長期非盲検継続試験を含む）において、VIMPATが投与された患者に報告された副作用の一覧を示す。他の表や他の項に記載した事象はここには記載しない。

血液およびリンパ系障害：好中球減少症、貧血

心臓障害：動悸

耳および迷路障害：耳鳴

胃腸障害：便秘、消化不良、口内乾燥、口の感覚鈍麻

一般・全身障害および投与部位の状態：易刺激性、発熱、酩酊感

傷害、中毒および処置合併症：転倒

筋骨格系および結合組織障害：筋痙縮

神経系障害：錯感覚、認知障害、感覚鈍麻、構語障害、注意力障害、小脳症候群

精神障害：錯乱状態、気分変化、抑うつ気分

VIMPAT注射剤

成人患者へ静脈内投与した時の副作用は、経口剤で認められたものと概ね同様であったが、静脈内投与では注射部位の疼痛又は不快感（2.5%）、刺激感（1%）及び紅斑（0.5%）等の局所の副作用が認められた。VIMPAT 150 mgの15分間静脈内投与中に、極めて高度の徐脈（26拍/分；血圧100/60 mmHg）をきたした症例が1例認められた。この患者はβ遮断薬を服用していた。投与は中止され、患者は速やかに回復した。

初回静脈内投与としてVIMPAT注射剤200～400 mgを15分間負荷投与（その後、同じ総1日用量でVIMPATを1日2回経口投与）した場合の安全性は、成人部分てんかん発作患者を対象とした非盲検試験で検討した。患者は治療割付けの28日より前から、一定の用量・用法で市販のAED 1～2剤の維持投与を行っていなければならなかった。治療群は以下の通りであった。

- VIMPAT静脈内注射剤200 mgを単回投与し、その後VIMPAT経口剤200 mg/日（100 mg 12時間ごと）を投与

- VIMPAT 静脈内注射剤 300 mg を単回投与し、その後 VIMPAT 経口剤 300 mg/日（150 mg 12 時間ごと）を投与
- VIMPAT 静脈内注射剤 400 mg を単回投与し、その後 VIMPAT 経口剤 400 mg/日（200 mg 12 時間ごと）を投与

表 4 に、いずれかの VIMPAT 投与群で成人患者の 5%以上に発現した副作用の発現率を示す。

表 4：部分発作を有する成人患者に対する 15 分間静脈内投与試験において発現した副作用発現率

器官別大分類 基本語	VIMPAT 200 mg N=25 %	VIMPAT 300 mg N=50 %	VIMPAT 400 mg N=25 %	VIMPAT 合計 N=100 %
眼障害				
複視	4	6	20	9
霧視	0	4	12	5
胃腸障害				
悪心	0	16	24	14
口内乾燥	0	6	12	6
嘔吐	0	4	12	5
口の錯感覚	4	4	8	5
口の感覚鈍麻	0	6	8	5
下痢	0	8	0	4
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	0	18	12	12
歩行障害	8	2	0	3
胸痛	0	0	12	3
神経系障害				
浮動性めまい	20	46	60	43
傾眠	0	34	36	26
頭痛	8	4	16	8
錯感覚	8	6	4	6
振戦	0	6	4	4
協調運動異常	0	6	0	3
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	0	6	4	4
多汗症	0	0	8	2

VIMPAT 200 mg を 15 分かけて静脈内投与し、その後 VIMPAT 100 mg を 1 日 2 回経口投与したときの副作用の発現頻度は、3 ヵ月間の併用療法対照試験で認められたものと同様であった。観察期間の差（1 週間 vs 3 ヵ月）を考慮すると、中枢神経系副作用（浮動性めまい、傾眠及び錯感覚等）の発現率は、VIMPAT 注射剤の 15 分間投与時の方が 30～60 分間投与時よりも高い可能性がある。

6.2 市販後の経験

VIMPAT の承認後の使用で下記の副作用が特定されている。これらの副作用は規模が不明の集団から自発的に報告されるため、信頼できる発現頻度を推定することや薬剤投与との因果関係を確定することは必ずしも可能ではない。

血液およびリンパ系障害：無顆粒球症

精神障害：攻撃性、激越、幻覚、不眠症、精神病性障害

皮膚および皮下組織障害：血管浮腫、発疹、蕁麻疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症

神経障害：発作の発現又は悪化

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬

強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 阻害薬を服用している腎機能又は肝機能障害患者では、VIMPAT の曝露量が大幅に増加する可能性がある。これらの患者では用量の減量が必要な可能性がある。

7.2 PR 間隔を延長させる薬剤の併用

PR 間隔を延長させる薬剤（ナトリウムチャネル遮断作用を有する AED 等）を含む心伝導に影響を及ぼす薬剤（ナトリウムチャネル遮断薬、β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル遮断薬等）を併用している患者では、房室ブロック、徐脈又は心室性頻脈性不整脈のリスクがあるため、VIMPAT の投与は慎重に行うこと。このような患者では、VIMPAT を開始する前及び VIMPAT を定常状態まで漸増後に心電図検査を行うことが推奨される。更に、これらの患者に対して静脈内経路で VIMPAT を投与する場合は、患者を綿密に観察すること［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

妊娠中の医薬品使用に関するレジストリ

妊娠中に VIMPAT 等の抗てんかん薬（AED）を使用した女性の妊娠転帰を監視する妊娠中の医薬品使用に関するレジストリがある。妊娠中に VIMPAT を服用している女性に対して、北米抗てんかん薬（NAAED）妊娠登録制度に電話（1-888-233-2334）又はウェブサイト（http://www.aedpregnancyregistry.org/）で登録するよう勧めること。

リスクの概要

妊娠中の女性の VIMPAT の使用に伴う発達上のリスクに関する十分なデータはない。

妊娠中のラットにラコサミドを投与した後、発達毒性（胎児および周産期死亡率の増加、成育不全）が認められた。ヒトの妊娠後期に相当する出生後発達期のラットに投与した後、発達神経毒

性が認められた。これらの毒性は、臨床的に意義のある血漿中曝露量に相当する用量で認められた（「データ」参照）。

米国の一般集団において臨床的に認識された妊娠の重大な出生異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。適応患者集団の重大な出生異常及び流産の推定背景リスクは不明である。

データ

動物データ

ラコサミドを器官形成期の妊娠中のラット（投与量 20、75、又は 200 mg/kg/日）及びウサギ（投与量 6.25、12.5、又は 25 mg/kg/日）に経口投与したが、胎児形態異常の発現率に影響は認められなかった。ただし検討した最大用量は、両動物種の母体毒性及びラットの胎児死亡により制限された。これらの用量を投与した時に得られた母動物の血漿中ラコサミド曝露量（AUC）は、ヒトに最大推奨用量 400 mg/日を投与した時の母体の AUC のそれぞれ約 2 倍（ラット）及び 1 倍（ウサギ）に相当した。

妊娠中及び授乳中のラットにラコサミド（25、70、又は 200 mg/kg/日及び 50、100、又は 200 mg/kg/日）を経口投与した 2 試験において、最高用量で周産期死亡率の増加及び子の体重減少が認められた。ラットの出生前及び出生後の発達毒性に対する無作用量（70 mg/kg/日）を投与した時に得られた母動物の血漿中ラコサミド AUC は、ヒトに最大推奨用量を投与した時と同程度であった。

新生児期及び幼若期のラットにラコサミド（30、90、又は 180 mg/kg/日）を経口投与したところ、脳重量の減少及び長期の神経行動変化（オープンフィールド行動の変化、学習・記憶障害）が認められた。ラットの出生後早期は、一般的に脳の発達に関してヒトの妊娠後期に相当すると考えられている。ラットの発達神経毒性に対する無作用量を投与した時に得られた血漿中ラコサミド AUC は、ヒトに最大推奨用量を投与した時の AUC を下回った。

In Vitro データ

ラコサミドは *in vitro* で神経分化及び軸索成長の制御に関わるタンパク質であるコラプシン反応媒介タンパク質-2（CRMP-2）の活性を阻害することが示されている。この活性に関連する中枢神経系発達に対する副作用の可能性を除外することはできない。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒトの乳汁中のラコサミドの有無、乳児への影響、乳汁の分泌に対する影響に関するデータはない。授乳中のラットを用いた試験では、乳汁中へのラコサミド及び／又はその代謝物の移行が示されている。

母体に対する VIMPAT の臨床的必要性、VIMPAT 又は母体の基礎症状から生じる乳児への副作用の可能性と共に、授乳による成育上及び健康上のベネフィットも考慮する必要がある。

8.4　小児への投与

4歳から17歳未満に対するVIMPAT錠及びVIMPAT経口液剤の安全性及び有効性は確立されている。この年齢に対するVIMPATの使用は、成人部分てんかん発作患者を対象に十分にコントロールされたVIMPATの試験、成人患者及び小児患者の薬物動態データ、4歳から17歳未満の小児患者328例を対象とした安全性データから得られたエビデンスにより裏付けられている［*副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

小児患者に対するVIMPAT注射剤の安全性は確立されていない。

小児患者（4歳未満）に対する安全性及び有効性は確立されていない。

動物データ

*In vitro*で、ラコサミドは神経細胞の分化及び軸索伸長の制御に関与するたん白質であるコラプシン応答メディエーターたん白質-2（CRMP-2）の活性を阻害することが示されている。これに関連する中枢神経系発達に対する有害作用の可能性は排除できない。出生後発達期（新生児期及び幼若期）のラットにラコサミドを経口投与したところ、脳重量の低下及び長期的な神経行動学的変化（オープンフィールドでの活動性の変化、学習・記憶の低下）が認められた。ラットに発達神経毒性に関する無影響量を投与した時に得られた血漿中ラコサミド曝露量（AUC）は、ヒトにMRHD 400 mg/日を投与した時の約0.5倍に相当する。

8.5 高齢者への投与

部分てんかん発作試験に組み入れた高齢患者数（18例）は十分ではなかったため、若年患者と反応が異なるかどうかを十分に検討することができなかった。

年齢によるVIMPATの用量調節は必要ない。高頻度の肝機能低下、腎機能低下、心臓伝導障害の増加及び多剤併用を考慮し、用量の下限から開始し、高齢患者に対する用量漸増は慎重に行うこと［*用法・用量（2.1、2.3、2.4）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

8.6 腎機能障害患者

成人患者のデータに基づき、軽度から中等度の腎機能障害を有する成人患者及び小児患者（CL_{CR} ≥30 mL/分）では用量調整は必要ない。重度の腎機能障害（CL_{CR} <30 mL/分）及び末期腎疾患の成人患者及び小児患者では、最大用量の25%減量が推奨される［*用法・用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

すべての腎機能障害患者に対して、用量の漸増は慎重に行うこと。

VIMPATは血液透析により効果的に血漿中から除去される。血液透析後に、用量の最大50%までの補充投与を考慮すること。

8.7 肝機能障害患者

成人患者のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害の成人患者及び小児患者では、最大用量の25%減量が推奨される。軽度から中等度の肝機能障害患者では、用量漸増中、患者を綿密に観察すること［*用法・用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

重度の肝機能障害患者におけるラコサミドの薬物動態は検討されていない。重度の肝機能障害患者に対するVIMPATの使用は推奨されない。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

VIMPATはスケジュールVの規制物質である。

9.2 乱用

ヒトにおける乱用の可能性を検討した試験において、ラコサミド200及び800 mgの単回投与後に、プラセボと統計学的に差のある多幸感的な主観的反応が認められた。800 mgでは、このような多幸感的反応はスケジュールIV薬物であるアルプラゾラムによって生じたものと統計学的に区別できなかった。ラコサミド投与による多幸感的反応の持続時間はアルプラゾラム投与によるものよりも短かった。本ヒト乱用可能性検討試験では、ラコサミド800 mg単回投与後に多幸感が有害事象としても高頻度に報告されており［ラコサミド15%（5/34例）、プラセボ0%］、薬物動態試験2試験でもラコサミド300～800 mgの単回及び反復投与後に多幸感が有害事象として高頻度に報告されている［ラコサミド6%（2/33例）～25%（3/12例）、プラセボ0%］。しかしながら、VIMPAT開発プログラムにおいて治療用量で多幸感が有害事象として報告された頻度は1%未満であった。

9.3 依存

糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験において、ラコサミドを突然中止しても、身体的依存を示唆する離脱症候群に伴う徴候や症状は認められなかった。しかしながら、ラコサミドはヒトにおいて多幸感的な有害事象を生じうることから、精神的依存の可能性は否定できない。

10 過量投与

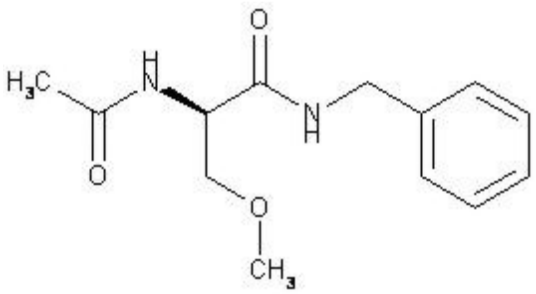
800 mg（最大推奨1日用量の2倍）を超えるVIMPAT服用後に認められた事象は、浮動性めまい、悪心及び発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）であった。心伝導障害、錯乱、意識レベルの低下、心原性ショック、心停止及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの過量投与による死亡例が認められた。

VIMPATの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。標準的な解毒処置を行うこと。バイタルサインの監視及び患者の臨床状態の観察等、一般的対症療法が適応となる。認定中毒管理センター（Certified Poison Control Center）に連絡して、VIMPAT過量投与の管理に関する最新情報を入手すること。

標準的な血液透析処置でVIMPATが大幅に除去される（4時間で全身曝露量が50%減少する）。血液透析は、患者の臨床状態によっては、又は重大な腎機能障害のある患者では適応となる可能性がある。

11 組成・性状

ラコサミドは、単一の（R）鏡像異性体であり、化学名は(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide（IUPAC）である。ラコサミドは機能性アミノ酸である。分子式は $C_{13}H_{18}N_2O_3$ であり、分子量は 250.30 である。構造式は下記のとおりである。



ラコサミドは白色～淡黄色の粉末である。水にやや溶けにくく、アセトニトリル及びエタノールに溶けにくい。

11.1 VIMPAT 錠

VIMPAT 錠は以下の添加物を含有する：コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び下記に示す着色剤：

VIMPAT 錠は刻印がある錠剤として供給され、下記の着色剤を含有する：

50 mg 錠：三二酸化鉄、黒酸化鉄、FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ

100 mg 錠：黄色酸化鉄

150 mg 錠：黄色酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄

200 mg 錠：FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ

11.2 VIMPAT 注射剤

VIMPAT 注射剤は、10 mg/mL のラコサミドを含有する静脈内注射用の無色澄明の無菌液剤である。1 バイアル（20-mL）中に有効成分としてラコサミド 200 mg を含有する。添加物は塩化ナトリウム及び注射用水である。pH 調整剤として希塩酸を使用している。VIMPAT 注射剤の pH は 3.5～5.0 である。

11.3 VIMPAT 経口液剤

VIMPAT 経口液剤は 10 mg/mL のラコサミドを含有する。添加物は精製水、ソルビトール液、グリセリン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アセスルファムカリウム、メチルパラベン、香味料（天然香味料、人工香味料、プロピレングリコール、アスパルテーム及びマルトール等）、無水クエン酸及び塩化ナトリウムである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

VIMPATがヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro*電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させ、反復性の神経細胞の発火を抑制することが示されている。

12.2 薬力学

部分てんかん発作の有効性試験3試験の併合データを対象として、薬物動態／薬力学的（有効性）解析を実施した。ラコサミド曝露量は発作頻度の減少と相関していた。しかしながら、群解析では、400 mg/日を超える用量により付加的な有益性が得られるとは考えられなかった。

心臓電気生理学

VIMPATの心電図への影響は、健康被験者247例を対象とした二重盲検無作為化臨床薬理試験で検討した。400及び800 mg/日の長期経口投与をプラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン400 mg）と比較した。VIMPATはQTc間隔の延長を引き起こさず、QRS間隔に用量依存的な影響も臨床的に重要な影響も及ぼさなかった。VIMPATは平均PR間隔を用量依存的に若干延長させた。定常状態では、測定された平均PR間隔が最大となる時点はt_{max}と一致した。PR間隔最大延長量（t_{max}時）のプラセボとの差は、400 mg/日群は7.3 msec、800 mg/日群は11.9 msecであった。対照試験に参加した患者では、VIMPAT 400 mg/日投与時のPR間隔平均最大延長量のプラセボとの差は、部分てんかん発作患者で3.1 msec、糖尿病性ニューロパチー患者で9.4 msecであった。

12.3 薬物動態

VIMPATの薬物動態は、健康成人被験者（18～87歳）、成人部分てんかん発作患者、成人糖尿病性ニューロパチー患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者において検討した。

VIMPATは、経口投与後完全に吸収され、初回通過効果をほとんど受けず、絶対バイオアベイラビリティは約100%と高い。ラコサミドは経口投与後約1～4時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は約13時間である。1日2回の反復投与で、血漿中濃度は3日後に定常状態に達する。VIMPATの薬物動態は用量比例性を示し（100～800 mg）、経時的変化は認められず、被験者間及び被験者内の変動は小さかった。主要代謝物のO-脱メチル体は、ラコサミドと比較して、t_{max}（0.5～12時間）及び消失半減期（15～23時間）が長い。

吸収及びバイオアベイラビリティ

VIMPATは、経口投与後完全に吸収される。VIMPAT錠の経口バイオアベイラビリティは約100%である。吸収速度及び吸収量は食事の影響を受けない。

静脈内投与後は、投与終了時にC_{max}に達する。30～60分間静脈内投与は経口錠と生物学的に同等である。15分間静脈内投与は、$AUC_{(0\text{-}tz)}$に関しては生物学的同等性の基準を満たしたが、C_{max}に関しては満たさなかった。C_{max}の点推定値は経口錠のC_{max}よりも20%高く、C_{max}の90%CIは生物学的同等性の基準範囲の上限を上回った。

経口錠とラコサミド 10 mg/mL を含有する経口液剤を比較した試験において、両製剤の生物学的同等性が示された。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg であり、体内総水分量に近い値である。

VIMPAT の血漿たん白結合率は 15%未満である。

代謝及び排泄

VIMPAT は、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。

100 mg [14C]-ラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。排泄された主な化合物はラコサミド未変化体（投与量の約 40%）、代謝物の O-脱メチル体（約 30%）及び構造不明な極性画分（約 20%）であった。主要ヒト代謝物である O-脱メチル体の血漿中曝露量はラコサミドの血漿中曝露量の約 10%である。この代謝物の薬理活性は不明である。

主要代謝物（O-脱メチル体）の生成に関与する主な CYP 分子種は、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 である。未変化体の消失半減期は約 13 時間であり、異なる用量を投与時も、反復投与時も、静脈内投与時も同じである。

ラコサミドの鏡像異性体間の相互変換は認められない。

特別な患者集団

腎機能障害

ラコサミド及びその主要代謝物は、主として腎排泄により、全身循環から消失する。

VIMPAT の AUC は、腎機能が正常な被験者（CL_{CR} >80 mL/分）と比較して、軽度腎機能障害患者（CL_{CR} 50～80 mL/分）及び中等度腎機能障害患者（CL_{CR} 30～50 mL/分）では約 25%増加し、重度腎機能障害患者（CL_{CR} ≤30 mL/分）では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。VIMPAT は血液透析により効果的に血漿中から除去される。4 時間の血液透析後、VIMPAT の AUC は約 50%減少する［*用法・用量（2.3）参照*］。

肝機能障害

ラコサミドは代謝を受ける。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（健康被験者と比較して AUC が約 50%～60%高い）。重度の肝機能障害患者におけるラコサミドの薬物動態は検討されていない［*用法・用量（2.4）参照*］。

小児患者（4～17 歳未満）

VIMPAT の小児における薬物動態プロファイルは、4～17 歳未満の小児部分てんかん発作患者 79 例による非盲検試験 2 試験で得られた血漿中濃度のスパースデータを用いた母集団薬物動態解析により決定された。体重の増加に伴い、みかけのクリアランス及びみかけの分布容積はいずれも増加した。体重 11 kg、28.9 kg （母集団の平均体重）、及び 70 kg の患者での典型的血漿中半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ 7.4 時間、10.6 時間、及び 14.8 時間だった。1 日 2 回の反復投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に達した。4～17 歳未満の小児患者で、有効用量の VIMPAT を投与された成人患者と同等の曝露量を得るには、体重に基づく用量設定が必要である［*用法・用量（2.1）参照*］。

VIMPAT の小児患者における薬物動態は、部分てんかん発作に対する単剤療法又は併用療法において同様であった。

高齢患者

高齢者（65 歳以上）では、若年被験者（18～64 歳）と比較して、用量及び体重で基準化した AUC 及び C_{max} が約 20%高い。これは、高齢被験者の体重及び腎機能低下と関連している可能性がある。

性別

VIMPAT の臨床試験により、性別は VIMPAT の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示されている。

人種

アジア人、黒人及び白人の被験者間で、VIMPAT の薬物動態に臨床的に意義のある差は認められない。

CYP2C19 多型

CYP2C19 の低代謝能者、高代謝能者の被験者間で、VIMPAT の薬物動態に臨床的に意義のある差は認められない。シトクロム P450（CYP）2C19 の低代謝能者（PM）（4 例）と高代謝能者（EM）（8 例）を対象とした試験の結果により、血漿中ラコサミド濃度は PM と EM で同程度であるが、代謝物 O-脱メチル体の血漿中濃度及び尿中排泄量は EM と比較して PM では約 70%低下することが示されている。

<u>薬物相互作用</u>

薬物相互作用の in vitro 評価

In vitro 代謝試験により、ラコサミドは薬物代謝酵素 CYP 分子種の CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の活性を誘導しないことが示されている。ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4/5 を阻害しなかった。

In vitro データより、ラコサミドは治療濃度で CYP2C19 を阻害する可能性があることが示唆される。しかしながら、オメプラゾールとの *in vivo* 試験では、オメプラゾールの薬物動態に対する阻害作用は認められなかった。

ラコサミドは P 糖たん白質の基質でも阻害薬でもなかった。

ラコサミドは CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 の基質である。強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 阻害薬を服用している腎機能又は肝機能障害患者ではラコサミドの曝露量が増加する可能性がある。

ラコサミドの血漿中たん白結合率は 15%未満であることから、たん白結合部位の競合による他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

薬物相互作用の in vivo 評価

- 抗てんかん薬との薬物相互作用試験

○ VIMPAT による併用 AED への影響

健康被験者において、VIMPAT 400 mg/日はバルプロ酸 600 mg/日及びカルバマゼピン 400 mg/日の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

部分てんかん発作患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、VIMPAT 併用は用量に関わらず、レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、オクスカルバゼピンのモノヒドロキシ誘導体（MHD）、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム及びゾニサミドの定常状態の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

○ 併用 AED による VIMPAT への影響

健康被験者を対象とした薬物間相互作用試験により、バルプロ酸 600 mg/日は VIMPAT 400 mg/日の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。同様に、健康被験者の試験において、カルバマゼピン 400 mg/日は VIMPAT の薬物動態に影響を及ぼさなかった。部分てんかん発作患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、VIMPAT をカルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトインと併用時、血漿中ラコサミド濃度の若干の低下（15%～20%低下）が認められた。

- 他の薬剤との薬物間相互作用試験

○ ジゴキシン

健康被験者を対象とした試験において、ジゴキシン（0.5 mg 1 日 1 回）の薬物動態に対する VIMPAT（400 mg/日）の影響は認められなかった。

○ メトホルミン

VIMPAT（400 mg/日）と併用後、メトホルミンの濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

メトホルミン（500 mg 1 日 3 回）は VIMPAT（400 mg/日）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

○ オメプラゾール

オメプラゾールは CYP2C19 の基質であり阻害薬である。

健康被験者において、オメプラゾール（40 mg 単回投与）の薬物動態に対する VIMPAT（600 mg/日）の影響は認められなかった。本データにより、ラコサミドは *in vivo* では CYP2C19 に対する阻害作用も誘導作用もほとんどないことが示された。

オメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）は VIMPAT（300 mg 単回投与）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。しかしながら、代謝物 O-脱メチル体の血漿中濃度はオメプラゾールの存在下では約 60%低下した。

○ ミダゾラム

ミダゾラムは CYP3A4 の基質である。

ミダゾラム（7.5 mg 単回投与）の薬物動態に対する VIMPAT［200 mg 単回投与又は 400 mg/日（200 mg 1 日 2 回）反復投与］の影響は認められず、CYP3A4 に対する阻害作用も誘導作用もないことが示された。

○ 経口避妊薬

健康被験者において、VIMPAT（400 mg/日）は、エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含有する経口避妊薬の薬力学及び薬物動態に、エチニルエストラジオールの C_{max} が 20%増加したことを除き、影響を及ぼさなかった。

○ ワルファリン

男性健康被験者を対象とした試験において、VIMPAT（400 mg/日）とワルファリン（25 mg 単回投与）を併用投与したとき、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

13 非臨床毒性学

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

がん原性

マウス及びラットにおいて、本剤に関連するがん原性を示す所見は認められなかった。マウス及びラットに対して、ラコサミドを、ヒト最大推奨用量（MRHD）400 mg/日を投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）のそれぞれ約 1 倍及び 3 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で 1 日 1 回 104 週間経口投与した。

変異原性

ラコサミドは、*in vitro* Ames 試験及び *in vivo* マウス小核試験で陰性であった。*In vitro* マウスリンフォーマ試験では、ラコサミドは陽性反応を誘発した。

生殖毒性

MRHD 投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約 2 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 部分てんかん発作患者に対する単剤療法

単剤療法における VIMPAT の有効性は、16～70 歳の部分てんかん発作患者 425 例を組み入れた既存対照多施設共同無作為化試験（試験 1）で検証された。試験 1 に組み入れる条件として、患者は市販の AED 1～2 剤を一定用量で服用している必要があった。この治療を 8 週間のベースライン期間まで継続した。この 8 週間のベースライン期間中に、部分てんかん発作が 28 日間あたり 2 回以上認められた患者が試験を継続できるものとした。ベースライン期間に続いて 3 週間の用量漸増期間があり、この期間に VIMPAT が継続中の AED 治療に追加された。この後に 16 週間の維持期間（ベースライン時に服用していた AED の減量中止期間 6 週間＋単剤療法期間 10 週間）が続いた。患者は、3：1 の割合で VIMPAT 400 mg/日投与又は VIMPAT 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられた。治療の割付けは盲検化された。治療に対する反応は、維持期間に中止基準を満たした患者数の既存対照との比較に基づいて判定した。既存対照は、治療用量以下の AED 1 剤を用いた、デザインの類似した 8 試験における対照群の併合解析結果とした。VIMPAT 投与群における中止基準を満たした患者の割合の両側 95%信頼区間（CI）の上限が、既存対照データから求めた 95%予測区間の下限（65%）未満にとどまった場合に、既存対照に対する統計学的優越性が証明されたと判定した。

中止基準は以下の一つ以上とした：（1）1 ヵ月間（連続する 28 日間）の平均発作頻度の倍増、（2）連続する 2 日間の最大発作頻度の倍増、（3）単発の全般性強直間代発作の発現、（4）治験責任医師が試験中止を要すると判断する総発作持続時間、頻度、種類又はパターンの臨床的に重大な延長又は悪化、（5）てんかん重積状態又は連続／群発発作の新規発現。本試験対象集団の特性は既存対照集団の特性と同様であると考えられた。

VIMPAT 400 mg/日群では、少なくとも 1 つの中止基準を満たした患者の割合の推定値は 30%（95%CI：25%～36%）であった。両側 95%CI の上限（36%）は既存対照データから求めた閾値（65%）未満であり、事前に規定した有効性の基準を満たした。VIMPAT 300 mg/日もこの事前に規定した有効性の基準を満たした。

14.2 部分てんかん発作患者に対する併用療法

部分発作に対する併用療法としての VIMPAT の有効性は、成人患者を対象とした 12 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 3 試験（試験 2、3、4）で検証された。これらの試験に組み入れた患者は、部分てんかん発作患者（二次性全般化発作の有無を問わない）で、1～3 剤の AED で十分にコントロールされていなかった患者であった。8 週間のベースライン期間中に、部分

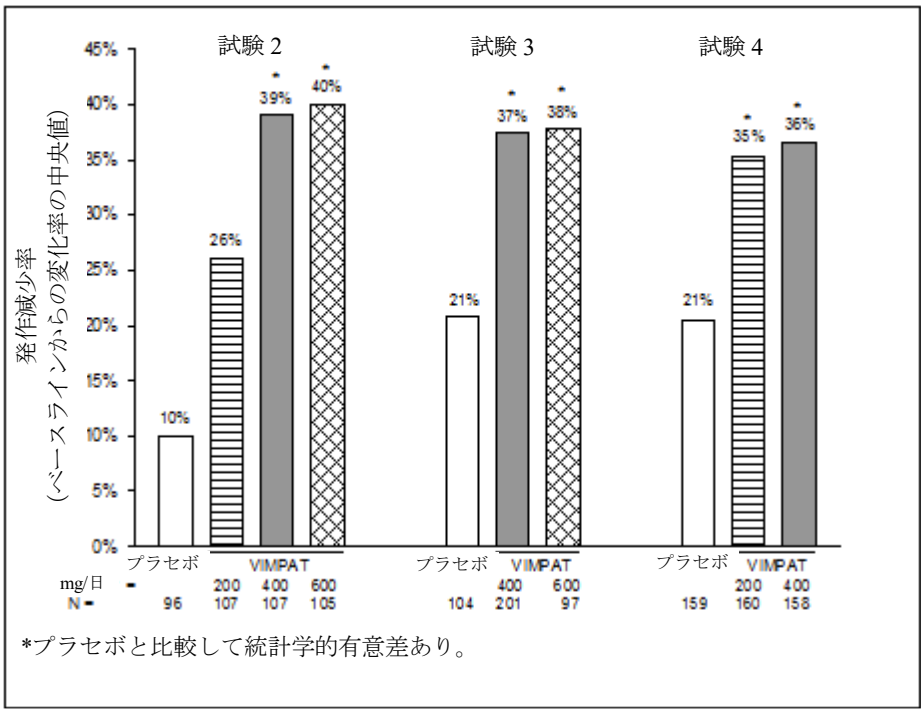
てんかん発作が 28 日間あたり平均 4 回以上発現し、発作のない期間が 21 日間を超えなかった患者を対象とした。これらの 3 試験における患者の平均てんかん罹患期間は 24 年、ベースライン時の発作頻度の中央値は 28 日間あたり 10～17 回であった。84%の患者が 2～3 剤の併用 AED を服用していた（迷走神経刺激の併用の有無は問わない）。

試験 2 では、VIMPAT 200、400 及び 600 mg/日とプラセボを比較した。試験 3 では VIMPAT 400 及び 600 mg/日とプラセボを比較した。試験 4 では、VIMPAT 200 及び 400 mg/日とプラセボを比較した。3 試験とも、無作為割付け前にベースライン時の発作頻度を確認するために設けた 8 週間のベースライン期間後に、被験者を無作為割付けし、割付け用量まで用量を漸増した［漸増期間の終了時に耐えられない有害事象が認められる症例では、1 段階の減量（VIMPAT 100 mg/日又はプラセボ）を認めた］。これらの併用療法試験の各試験とも、漸増期間中に、被験薬の投与を 100 mg/日（50 mg 1 日 2 回）から開始し、目標用量まで毎週 100 mg/日ずつ増量した。漸増期間の期間は試験 2 及び試験 3 では 6 週間、試験 4 では 4 週間とした。3 試験とも、漸増期間後に 12 週間の維持期間を設定し、この期間に固定用量の VIMPAT を投与することとした。

これらの併用療法試験の各試験とも、28 日間あたりの発作頻度の減少量（ベースラインから維持期間まで）のプラセボ群との比較を主要評価項目とした。VIMPAT 200 mg/日群（試験 4）、400 mg/日群（試験 2、3、4）及び 600 mg/日群（試験 2、3）で統計学的有意な差が認められた（図 1）。

VIMPAT の部分集団評価において、発作コントロールに関して性別又は人種による重要な差は認められなかった。ただし、人種に関するデータは限られていた（患者の約 10%が非白色人種であった）。

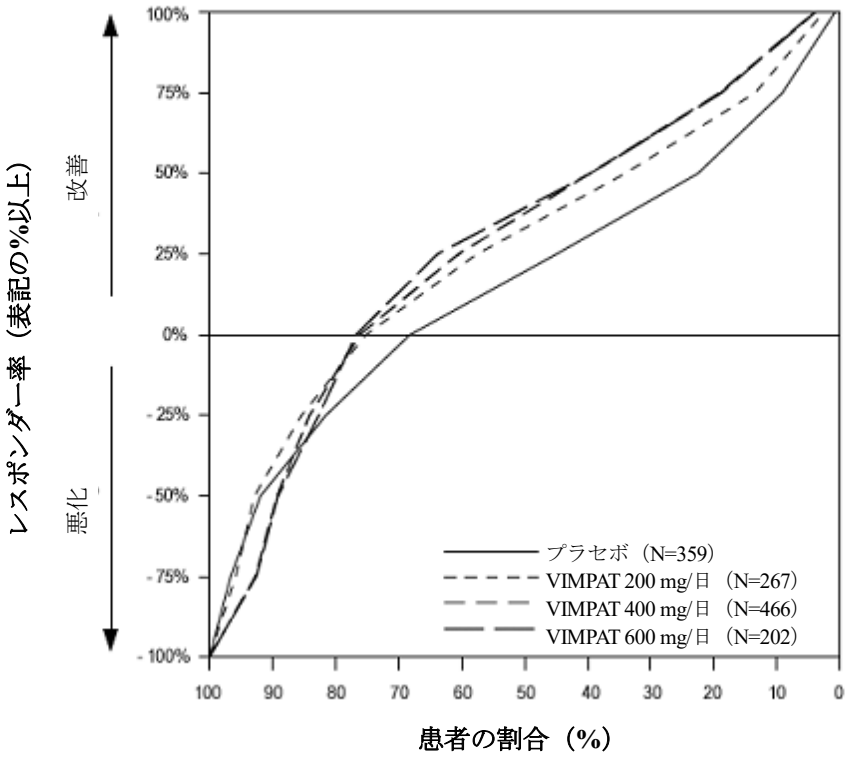
図 1：ベースラインから維持期間までの 28 日間あたりの発作頻度の減少率の中央値（投与量別）



*プラセボと比較して統計学的有意差あり。

図 2 に、ベースラインから維持期間までの部分てんかん発作頻度の減少率が Y 軸に示した減少率以上であった患者（レスポンダー率）の割合（X 軸）を示した。Y 軸の正の値はベースラインからの改善（すなわち発作頻度の減少）を示し、負の値はベースラインからの悪化（すなわち発作頻度の増加）を示す。したがって、このような種類の図では、有効な治療の曲線はプラセボの曲線の左側にくる。どのレベルの発作頻度の減少を達成した患者の割合も、一貫して VIMPAT 群の方がプラセボ群よりも高かった。例えば、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、VIMPAT（400 mg/日）群では 40%であったが、プラセボ群では 23%であった。発作頻度が 100%を超えて増加した患者は、Y 軸上では−100%以上として示している。

図 2：試験 2、3、4 における VIMPAT 群及びプラセボ群のレスポンダー率別患者の割合



16 供給／保管及び取扱い方法

16.1 供給方法

VIMPAT（ラコサミド）錠

- 50 mg 錠は、ピンク色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「50」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル　NDC 0131-2477-35

60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］　NDC 0131-2477-60

- 100 mg 錠は、濃黄色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「100」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル　NDC 0131-2478-35

60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］　NDC 0131-2478-60

- 150 mg 錠は、サーモンピンクの楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「150」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル　NDC 0131-2479-35

60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］　NDC 0131-2479-60

- 200 mg 錠は、青色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「200」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル	NDC 0131-2480-35
60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］	NDC 0131-2480-60

VIMPAT（ラコサミド）注射剤

- 200 mg/20 mL の無色澄明の無菌液剤であり、無色の単回投与用ガラス製 20 mL バイアル入りで供給される

200 mg/20 mL バイアル 10 本入りカートン	NDC 0131-1810-67

VIMPAT（ラコサミド）経口液剤

- 10 mg/mL の無色～黄色又は黄褐色澄明のストロベリー風味の液体である。本剤は以下の PET ボトル入りで供給される

200 mL ボトル	NDC 0131-5410-71
465 mL ボトル	NDC 0131-5410-70

16.2 保管及び取り扱い方法

20～25°C（68～77°F）にて保管すること。ただし、15～30°C（59～86°F）の逸脱は許容される［USP Controlled Room Temperature 参照］。

VIMPAT 注射剤及び経口液剤は凍結させないこと。VIMPAT 経口液剤は、開栓後 7 週間を経過した未使用の残液は廃棄すること。

17 患者への情報提供

FDA に承認された患者用添付文書（患者向け医薬品ガイド）を読むよう患者又は介護者に助言すること。

自殺念慮及び自殺行為

患者、その介護者及び家族に対して、VIMPAT を含む AED によって自殺念慮及び自殺行為のリスクが増加する可能性があることを説明し、うつ病の症状の発現又は悪化、気分又は行動の異常な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮の発現に注意するよう指導すること。懸念される行動が認められた場合は、直ちに担当医師に報告するべきである［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］。

浮動性めまい及び運動失調

VIMPAT の投与により、浮動性めまい、複視、協調運動及び平衡感覚の異常、傾眠があらわれる可能性があることを患者に説明すること。VIMPAT を服用している患者に対して、VIMPAT 服用

に伴い患者にどのような影響があらわれるのかがわかるまで、運転、複雑な機械の操作やその他の危険を伴う作業等を行わないよう患者に助言すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。

心調律及び心伝導系の異常

VIMPAT は不規則な心拍及び失神の素因となる可能性のある心電図変化との関連が認められることを患者に説明すること。心停止が報告されている。心血管系の基礎疾患を有する患者、心伝導障害のある患者、心臓に影響を及ぼす他の薬剤を服用している患者でこのリスクが高い。心臓の徴候又は症状があった場合には直ちに担当医師に連絡するよう患者に指導する。失神を起こした患者は脚を高くして横にし、担当医師に連絡をとること［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応

VIMPAT は肝臓や腎臓等複数の臓器に障害を生じる重篤な過敏症反応を引き起こす可能性があることを患者に認識させること。重篤な過敏症反応が疑われる場合は、VIMPAT の投与を中止すること。また、肝毒性の症状（疲労、黄疸、暗色尿等）が認められた場合は、直ちに担当の医師に報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.6）参照*］。

妊娠登録制度

VIMPAT による治療中に妊娠した場合や妊娠を計画している場合は、担当医師に報告するよう患者を指導すること。妊娠した場合は北米抗てんかん薬（NAAED）妊娠登録制度に登録するよう患者に推奨すること。この登録制度では、妊娠中の AED の安全性について情報を収集している［*特別な患者集団への投与（8.1）参照*］。

患者向け医薬品ガイド
VIMPAT（ビムパット）（ラコサミド）経口フィルムコート錠、CV
VIMPAT（ビムパット）（ラコサミド）点滴静注液、CV
VIMPAT（ビムパット）（ラコサミド）経口液剤、CV

VIMPAT を服用し始める前及び処方を受けるたびに、この患者向け医薬品ガイドをお読みください。新しい情報が追加されていることがあります。この患者向け医薬品ガイドには VIMPAT に関する重要な安全性情報が記載されています。この情報は、あなたの医学的な状態や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

VIMPAT について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？

担当医師に無断で VIMPAT の服用を中止してはいけません。突然 VIMPAT の服用を中止すると重大な問題が起こることがあります。てんかんのある患者が突然抗てんかん薬の服用を中止すると、発作が起こって止まらなくなることがあります（てんかん重積状態）。

VIMPAT は以下のような重篤な副作用を起こすことがあります。

1. **他の抗てんかん薬と同様、VIMPAT はごく少数の人々（500 人に 1 人くらい）に自殺したいという考えや自殺行動を引き起こすことがあります。**
   次のような症状がみられる場合は、特に、このような症状が新たにあらわれた場合や悪化した場合、あるいはあなたがこれらの症状について心配な場合は、直ちに担当医師に電話してください。

- 自殺又は死ぬことについて考える
- 自殺を試みる
- うつ状態の出現又は悪化
- 不安の出現又は悪化
- 動揺を覚える又は落ち着かない
- パニック発作
- 睡眠障害（不眠症）
- 易刺激性の出現又は悪化
- 攻撃的行動をしたり、怒ったり、乱暴になったりする
- 危険な衝動に基づいて行動する
- 活動や会話が極度に増える（躁病）
- その他の行動や気分の異常な変化

自殺願望や自殺行動の徴候を早期に発見するには？

- 気分、行動、考え、感情の変化、特に急激な変化に注意してください。
- 決められたスケジュールどおりに担当医師を受診して、経過観察を受けてください。
- 受診日から受診日までの間は必要に応じて、特に心配な症状がある場合は、担当医師に電話してください。
- 自殺したいという考えや自殺行動は、薬以外のものが原因で起こることもあります。自殺したいという考えや自殺行動がある場合、担当医師は他に原因がないか検査する場合があります。

2. VIMPAT を服用すると、めまいがしたり、物が二重に見えたり、眠くなったり、協調運動や歩行がうまく行えなくなることがあります。VIMPAT を服用するとあなたにどのような影響があらわれるのかがわかるまで、自動車の運転や、重機械の操作や、その他の危険な作業は行わないでください。
3. VIMPAT を服用すると、鼓動の乱れや、失神が起こることがあります。まれに、心停止が報告されています。次のような症状がみられた場合は、直ちに担当医師に電話してください。

- 鼓動が速い又は遅い、動悸がする又は脈が飛ぶ感じがする
- 息切れする
- 胸に痛みがある
- 頭がふらふらする
- 気絶した、又は気絶しそうになる

気絶したり、気絶しそうになった場合は、脚の位置を高くして横になってください。

4. VIMPAT は、乱用されたり、薬物依存性を生じる恐れがあるため、連邦政府による規制の対象となっている物質（CV）です。VIMPAT は安全な場所に保管して、盗まれないようにしてください。絶対に VIMPAT を他の人にあげてはいけません。その人に害を及ぼす恐れがあります。本剤を売ったり、他の人にあげることは法律に違反します。

VIMPAT とは何ですか？

VIMPAT は、4 歳以上における部分てんかん発作の治療に用いる処方箋薬です。

- VIMPAT 注射液は小児で安全であるかどうかはわかっていません。4 歳以上の小児では、VIMPAT は内服しなければいけません。VIMPAT 注射液は 17 歳以上でのみ使用できます。
- VIMPAT が 4 歳未満の小児に対して安全であり有効であるかどうかはわかっていません。

VIMPAT を服用する前に担当医師に伝えておくべきことは？

以下に該当する場合を含め、すべての医学的状態について VIMPAT を服用する前に担当医師に伝えてください。

- うつ病、気分障害、自殺願望又は自殺行為がある、又は過去にあった
- 心臓に問題がある
- 腎臓に問題がある
- 肝臓に問題がある
- 過去に、処方箋薬、ストリートドラッグ又はアルコールを乱用したことがある
- 妊娠している又は妊娠を計画している。VIMPAT が胎児に有害な影響を及ぼすかどうかはわかっていません。VIMPAT を服用中に妊娠した場合は、直ちに担当医師に伝えてください。担当医師と相談して、妊娠中も VIMPAT を服用すべきかどうかを決めます。
  - VIMPAT を服用中に妊娠した場合は、北米抗てんかん薬妊娠登録制度への登録について担当医師に相談してください。1-888-233-2334 に電話することによりこの登録制度に登録することができます。この登録制度の目的は、妊娠中の抗てんかん薬の安全性についての情報を収集することです。
- 授乳中である又は授乳を計画している。VIMPAT が母乳中に移行するかどうか、母乳を与えた乳児に有害な影響を及ぼすかどうかわかっていません。VIMPAT を服用する場合は、乳児の最善の授乳方法について担当医師に相談してください。

処方薬や市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメント等、**現在服用しているすべての薬について担当医師にお伝えください。**

VIMPAT を他の一部の薬と一緒に服用すると、副作用が生じたり、他の薬の作用に影響を及ぼすことがあります。担当医師に無断で他の薬の服用を開始したり、中止してはいけません。自分が服用している薬を把握しておいてください。それらのリストを作り、新しい薬をもらうときは必ず、担当医師と薬剤師にそのリストをみせてください。

VIMPAT はどのように服用すべきですか？

- 担当医師から指示されたとおりに VIMPAT を服用してください。
- VIMPAT の服用量及び服用時間については、担当医師から指示があります。
- 担当医師は必要に応じてあなたの服用量を変更することがあります。
- 担当医師に無断で VIMPAT の服用を中止してはいけません。てんかんのある患者が突然 VIMPAT の服用を中止すると、発作が起こって止まらなくなることがあります（てんかん重積状態）。
- VIMPAT は食事の有無に関わらず服用できます。
- VIMPAT 錠は分割せずに、水ですべて飲み込んでください。
- 担当医師から VIMPAT 経口液剤を処方された場合は、必ず、VIMPAT 経口液剤の量を正確に測るために、薬用スポイトか薬用カップを担当の薬剤師に求めてください。家にあるティースプーンを使用しないでください。計量器具の正しい使い方については担当の薬剤師にお尋ねください。
- VIMPAT を多く服用しすぎてしまった場合は、直ちに、担当医師か地域の中毒管理センターに電話してください。

VIMPAT を服用中に避けるべきことは？

VIMPAT を服用するとあなたにどのような影響があらわれるのかがわかるまで、自動車の運転や、重機械の操作や、その他の危険な作業は行わないでください。VIMPAT を服用すると、めまいがしたり、物が二重に見えたり、眠くなったり、協調運動や歩行がうまく行えなくなることがあります。

VIMPAT によって、どのような副作用が起こる可能性がありますか？

- 「**VIMPAT について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？**」を参照してください。

他にも、VIMPAT によって、次のような重篤な副作用が起こる可能性があります。

- **皮膚や身体の他の部分（肝臓や血液細胞等）に障害を生じる重篤なアレルギー反応があらわれることがあります。**次のような症状がみられた場合は、直ちに担当医師に電話してください。
  - 皮疹、蕁麻疹
  - 発熱又はリンパ節の腫れが長引く
  - 息切れ
  - 疲れ（疲労）
  - 下肢の腫れ
  - 皮膚や白目の部分が黄色っぽい
  - 尿の色が濃い

成人で VIMPAT を使用したとき、最も高頻度に認められる副作用には次のものがあります。

- 複視
- 頭痛
- 浮動性めまい
- 悪心

小児での VIMPAT の副作用は、成人で見られた副作用と同様です。

ここに挙げた副作用は、VIMPAT によって起こる可能性のある副作用のすべてではありません。更に詳しい情報については、担当医師か薬剤師にお尋ねください。副作用で困っている場合や、副作用がなかなか治らない場合は、担当医師にお伝えください。副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師に電話してください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

VIMPAT はどのように保管したらよいですか？

- VIMPAT は 68～77ºF（20～25ºC）の室温で保管してください。
- VIMPAT 注射剤及び経口液剤は凍結させないでください。
- 開栓後 7 週間を経過した未使用の VIMPAT 経口液剤はすべて廃棄してください。

VIMPAT を含めすべての薬を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

VIMPAT の安全性及び有効性に関する一般的な情報

薬は患者向け医薬品ガイドの冊子に記載されている以外の目的で処方されることがあります。VIMPAT を、処方された目的とは異なる症状のために使用しないでください。他の人には、たとえその人の症状があなたと同じであったとしても VIMPAT をあげないでください。相手の害になるおそれがあります。

この患者向け医薬品ガイドは、VIMPAT に関する最も重要な情報を要約したものです。更に詳しい情報を知りたい場合は、担当医師に相談してください。医療専門家向けに作成された VIMPAT の情報を、薬剤師又は担当医師に頼んで入手することができます。

VIMPAT の成分は何ですか？

有効成分：ラコサミド

錠剤の添加物：コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び下記に示す追加添加物：

- **50 mg 錠**：三二酸化鉄、黒酸化鉄、FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ
- **100 mg 錠**：黄色酸化鉄
- **150 mg 錠**：黄色酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄
- **200 mg 錠**：FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ

注射剤の添加物：塩化ナトリウム、注射用水及び希塩酸

経口液剤の添加物：精製水、ソルビトール液、グリセリン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アセスルファムカリウム、メチルパラベン、香味料（天然香味料、人工香味料、プロピレングリコール、アスパルテーム及びマルトール等）、無水クエン酸及び塩化ナトリウム

製造販売元　UCB, Inc. Smyrna, GA 30080
VIMPAT®は、Harris FRC Corporation からの使用許諾を得ている商標登録であり、米国特許番号 38,551 の 1 つ以上の請求項で保護されています。
更に多くの情報を希望する場合は、www.vimpat.com をご覧いただくか、1-844-599-2273 にお電話ください。

この患者向け医薬品ガイドは米国食品医薬品局の承認を得ています。　2019 年 6 月改訂

1.3 企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）

[redacted]

2-25削除

1. 同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を表 1-1（経口剤）及び表 1-2（注射剤）に示した。

本剤については、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」を踏まえ、「医療用医薬品添付文書の新記載要領に基づく改訂相談」により確定した「新記載要領に基づく添付文書（案）」をベースとして、本承認申請に伴う改訂内容を反映させた「添付文書（案）」を M 1.8 に示した。

同種同効品については、一部の薬剤では「新記載要領に基づく添付文書」が公開されていないことから、旧記載要領に基づく現行の添付文書を添付した。

表 1-1　同種同効品一覧表（経口剤）

販売名	本剤（ビムパット錠 50mg／ビムパット錠 100mg／ビムパットドライシロップ 10%）	フィコンパ錠 2mg／フィコンパ錠 4mg／フィコンパ細粒 1%	プリミドン錠 250mg「日医工」／プリミドン細粒 99.5%「日医工」	ラミクタール錠小児用 2mg／ラミクタール錠小児用 5mg／ラミクタール錠 25mg／ラミクタール錠 100mg	マイスタン錠 5mg／マイスタン錠 10mg／マイスタン細粒 1%	エクセグラン錠 100mg／エクセグラン散 20%
一般名	ラコサミド	ペランパネル	プリミドン	ラモトリギン	クロバザム	ゾニサミド
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社	エーザイ株式会社	日医工株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社
効能・効果	○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患 者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作，大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 精神運動発作 小型（運動）発作〔ミオクロニー発作，失立（無動）発作，点頭てんかん（幼児けい縮発作，BNS けいれん等）〕	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの下記発作型における抗てんかん薬との併用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作	部分てんかんおよび全般てんかんの下記発作型 部分発作 単純部分発作〔焦点発作（ジャクソン型を含む）、自律神経発作、精神運動発作〕 複雑部分発作〔精神運動発作、焦点発作〕 二次性全般化強直間代けいれん〔強直間代発作（大発作）〕 全般発作 強直間代発作〔強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）〕 強直発作〔全般けいれん発作〕 非定型欠神発作〔異型小発作〕 混合発作〔混合発作〕
添付文書作成年月	2020 年 1 月改訂	2020 年 8 月改訂	2017 年 3 月改訂	2019 年 11 月改訂	2019 年 6 月改訂	2018 年 10 月改訂

表 1-1　同種同効品一覧表（経口剤）（続き）

販売名	カルバマゼピン錠 100mg「フジナガ」／カルバマゼピン錠 200mg「フジナガ」／カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」	デパケン錠 100mg／デパケン錠 200mg／デパケン R 錠 100mg／デパケン R 錠 200mg／デパケンシロップ 5%／デパケン細粒 20%／デパケン細粒 40%	クランポール末／クランポール錠 200mg	アクセノン末	フェノバール原末／フェノバール散 10%／フェノバール錠 30mg／フェノバールエリキシル 0.4%	アレビアチン錠 25mg／アレビアチン錠 100mg／アレビアチン散 10%／複合アレビアチン配合錠
一般名	カルバマゼピン	バルプロ酸ナトリウム	アセチルフェネトライド	エトトイン	フェノバルビタール	フェニトイン
製造販売元	藤永製薬株式会社	協和キリン株式会社	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	藤永製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社
効能・効果	1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態 3. 三叉神経痛	1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 精神運動発作 自律神経発作	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）	不眠症 不安緊張状態の鎮静 てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作、精神運動発作	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作 精神運動発作
添付文書作成年月	2018 年 7 月改訂	デパケン錠、デパケンシロップ、デパケン細粒：2019 年 7 月改訂 デパケン R 錠：2019 年 11 月改訂	2014 年 10 月改訂	2014 年 11 月改訂	2019 年 4 月改訂	2019 年 4 月改訂

表 1-1　同種同効品一覧表（経口剤）（続き）

販売名	イーケプラ錠 250mg／イーケプラ錠 500mg／イーケプラドライシロップ 50%
一般名	レベチラセタム
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社
効能・効果	○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○ 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん 患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
添付文書作成年月	2018 年 9 月改訂

表 1-2　同種同効品一覧表（注射剤）

販売名	本剤（ビムパット点滴静注 100mg、ビムパット点滴静注 200mg）	ホストイン静注 750mg	ダイアモックス注射用 500mg	アレビアチン注 250mg	フェノバール注射液 100mg
一般名	ラコサミド	ホスフェニトインナトリウム水和物	アセタゾラミドナトリウム	フェニトイン	フェノバルビタール
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社	ノーベルファーマ株式会社	株式会社三和化学研究所	大日本住友製薬株式会社	藤永製薬株式会社
効能・効果	一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	1. てんかん重積状態 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法	緑内障、てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加）、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエル病及びメニエル症候群	1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2. 経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合	不安緊張状態の鎮静（緊急に必要な場合） てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作、精神運動発作
添付文書作成年月	2020 年 1 月改訂	2019 年 4 月改訂（第 6 版）	2011 年 12 月改訂（第 7 版）	2019 年 4 月改訂（第 16 版）	2019 年 4 月改訂（第 18 版）

表 1-3　同種同効品一覧表（注射剤）（続き）

販売名	イーケプラ点滴静注 500mg
一般名	レベチラセタム
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社
効能・効果	一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
添付文書作成年月	2018 年 9 月改訂

＊＊2020年 8 月改訂（第 4 版）
＊2020年 7 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：室温保存
有効期間：錠PTP包装：5年
錠バラ包装：3年
＊＊細粒：3年

	錠 2 mg	錠 4 mg
承認番号	22800AMX00379000	22800AMX00380000
販売開始	2016年 5 月	

＊

	細粒 1 %
承認番号	30200AMX00024000
販売開始	2020年 7 月

習慣性医薬品[注1)]
処方箋医薬品[注2)]

抗てんかん剤
ペランパネル水和物製剤

フィコンパ®錠2mg
フィコンパ®錠4mg
Fycompa® tablets
フィコンパ®細粒1％
Fycompa® fine granules

注1）注意―習慣性あり
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	フィコンパ錠2mg	フィコンパ錠4mg	フィコンパ細粒1%
有効成分	1錠中にペランパネル水和物2.1mg（ペランパネルとして2.0mg）	1錠中にペランパネル水和物4.2mg（ペランパネルとして4.0mg）	1g中にペランパネル水和物10.4mg（ペランパネルとして10.0mg）
添加剤	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名		フィコンパ錠2mg	フィコンパ錠4mg	フィコンパ細粒1%
剤形		フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	細粒剤
識別コード		∈275	∈277	－
外形	表	∈ 275	∈ 277	
	裏	2	4	
	側面			
直径（mm）		6.6	8.1	
質量（mg）		105	210	
厚さ（mm）		3.1	4.2	
色		橙色	赤色	黄色

4. 効能又は効果
○ **てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）**
○ **他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法**

6. 用法及び用量
〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉
［単剤療法］
通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとする。
なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8mgまでとする。

［併用療法］
通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。
通常、4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。
〈参考：成人及び12歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	－	なし	あり
投与方法	1日1回就寝前経口投与	1日1回就寝前経口投与	
開始用量	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高用量	8mg/日	12mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。
注1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

〈参考：4歳以上12歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	－	なし	あり
投与方法	1日1回就寝前経口投与	1日1回就寝前経口投与	
開始用量	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	2週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高用量	8mg/日	12mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。
注1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

〈強直間代発作に用いる場合〉
［併用療法］
通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

〈参考：成人及び12歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合〉

	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	なし	あり
投与方法	1日1回就寝前 経口投与	
開始用量	2mg/日	
漸増間隔	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	
維持用量	8mg/日	8～12mg/日
最高用量	12mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。
注1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。

7.2 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）との併用により本剤の血中濃度が低下することがあるので、本剤の投与中にカルバマゼピン、フェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、必要に応じて1日最高用量である12mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。[8.4、10.2、16.7.1 参照]

7.3 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、ペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増すること。また、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、軽度の肝機能障害のある患者については1日最高8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mgまでとする。[9.3.2、16.6.2 参照]

7.4 細粒剤の1回あたりの製剤量は、0.2g（ペランパネルとして2mg）～1.2g（ペランパネルとして12mg）である。

8. 重要な基本的注意

8.1 易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状があらわれ、自殺に至った例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.2、11.1.1、15.1.1 参照]

8.2 患者及びその家族等に易刺激性、攻撃性・敵意、不安、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。[8.1、11.1.1、15.1.1 参照]

8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ、転倒等を伴うおそれがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。

8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2、10.2、16.7.1 参照]

8.5 めまい、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。

8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるので、投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者

重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。代謝物の排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[7.3、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき、一般状態の悪化の認められる用量（3mg/kg/日以上）で分娩及び哺育状態の異常、死亡産児数の増加、出生率及び生存率の減少、10mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ、妊娠ウサギに投与したとき、体重及び摂餌量の減少が認められる用量（10mg/kg）で、早産がみられた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに投与したとき、ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼児又は小児（4歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.3 4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。

9.7.4 4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.5 臨床試験において、小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので、観察を十分に行うこと。

9.8 高齢者

9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン フェニトイン [7.2、8.4、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下するので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により薬物代謝酵素CYP3Aが誘導され、本剤の代謝が促進される。
CYP3A誘導作用を有する薬剤等 リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素CYP3Aが誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
CYP3A阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素CYP3Aが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
経口避妊薬（レボノルゲストレル） [16.7.4 参照]	相手薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。
アルコール（飲酒） [16.7.5 参照]	精神運動機能の低下が増強することがある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 攻撃性等の精神症状

易刺激性（6.8%）、攻撃性（3.5%）、不安（1.5%）、怒り（1.1%）、幻覚（幻視、幻聴等）（0.6%）、妄想（0.3%）、せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることがある。［8.1、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	瘙痒症	
精神神経系	浮動性めまい（35.4%）、傾眠（19.8%）	頭痛、運動失調、平衡障害、構語障害、痙攣	振戦、気分動揺、感覚鈍麻、嗜眠、過眠症、感情不安定、気分変化、神経過敏、健忘、記憶障害、異常行動、錯乱状態、睡眠障害、錯感覚、自殺企図、注意力障害、精神運動亢進、協調運動異常、てんかん増悪、自殺念慮、多幸気分	
消化器		悪心、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、流涎過多	
肝臓			肝機能異常、γ-GTP増加、AST増加、ALT増加	
血液			貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症	
眼		複視	眼振、霧視	
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
その他		疲労、体重増加、回転性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進	心電図QT延長、異常感、倦怠感、尿中蛋白陽性、体重減少、不規則月経、鼻出血、転倒、酩酊感、挫傷、無力症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁	上気道感染

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

過量投与後にみられた主な症状は、精神状態変化、激越及び攻撃的行動であった。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間:0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。［8.1、8.2 参照］

15.1.2 薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル8～36mgを単回経口投与したとき、薬剤嗜好性、薬剤購入希望、多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において、プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル24～36mgを投与したときに認められた作用は陽性対照（アルプラゾラム1.5～3mg、ケタミン100mg）と同程度であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた身体依存性試験において、ペランパネル13.3～43.5mg/kg（摂餌量から換算）を混餌投与した際に、退薬症候が認められた。また、サルを用いた静脈内自己投与試験において、ペランパネル0.016～0.004mg/kgを漸減投与した際に、自己投与回数の増加（強化効果）が認められた。

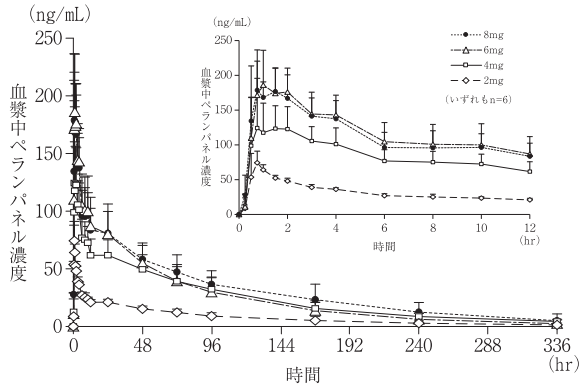
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈フィコンパ錠〉

日本人健康成人にペランパネル2～8mgを絶食下単回経口投与注）したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。ペランパネルは単回経口投与後速やかかつほぼ完全に吸収され、初回通過効果はほとんど受けない[1),2)]。



(Mean+S.D.)

図　健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表　単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a)]（hr）	AUC (0-inf)（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
2	6	80.8±18.4	0.75 0.50、1.00	2820±1200	78.9±28.3
4	6	150±50.3	0.88 0.50、2.00	8750±2000	94.8±36.6
6	6	203±28.9	1.00 0.75、2.00	8790±3120	60.6±23.2
8	6	200±35.1	0.75 0.50、2.00	11100±4510	75.8±28.7

(Mean±S.D.)

a）上段:中央値、下段:最小値、最大値

注）承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

〈フィコンパ細粒〉

日本人健康成人に細粒1% 0.4g又は錠4mg（いずれもペランパネルとして4mg）を絶食下単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。細粒1% 0.4gと錠4mgは生物学的に同等であることが確認された[3]。

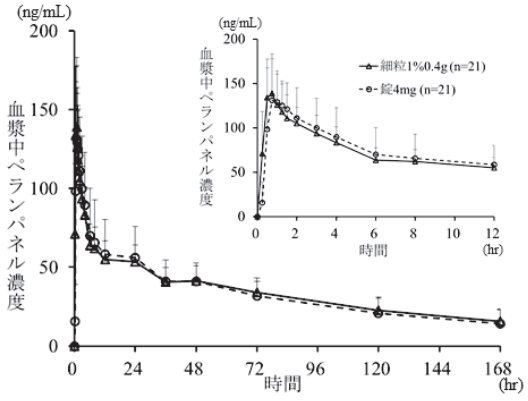


図　健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表　単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (hr)	AUC (0-168h) (ng・hr/mL)
細粒1% 0.4g	21	152±28.3	0.75 0.50、3.00	5770±1340
錠4mg	21	154±42.6	0.75 0.50、2.00	5620±1600

（Mean±S.D.）

a）上段:中央値、下段:最小値、最大値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にペランパネル2mgを1日1回14日間又は2mgを1日1回14日間経口投与後に4mgを1日1回14日間経口投与[注]したときの、2mg及び4mg投与開始後14日における定常状態の薬物動態パラメータは下記のとおりである[4]。

表　反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (hr)	AUC (0-24hr) (ng・hr/mL)
2	18	224±55.4	1.00 0.75、3.00	3670±1040
4	9	433±127	1.00 0.75、3.00	6850±2290

（Mean±S.D.）

a）上段:中央値、下段:最小値、最大値

注）承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

（1）健康成人24名にペランパネル1mgを絶食下及び摂食下単回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は40%低下し、t_{max}は2時間遅延したが、AUC (0-t) は同様であった[5]（外国人データ）。

（2）健康成人16名にペランパネル6mgを絶食下又は摂食下単回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は28%低下し、t_{max}は3時間遅延したが、AUC (0-24h) は同様であった[6]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿、濃度20～2000ng/mL）は95～96%であった[7]。

16.3.2 ラットにペランパネル（^{14}C標識体）1mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与1時間後に最高値を示し、投与1週間後までにほとんどの組織で定量下限未満となったが、大動脈では投与3週間後においても投与6時間後と同程度の放射能が検出された。ペランパネル又は代謝物が大動脈の主にエラスチンに共有結合したと考えられているが、結合したペランパネル由来の分子種は特定されていない[8]。

16.4 代謝

ペランパネルの主代謝経路はピリジン環、ベンゼン環、ベンゾニトリル環における酸化反応とそれに続く抱合反応である。酸化反応に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3Aである。ペランパネルは血中で主に未変化体として存在する[2),9)]。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性8名（24～49歳）に^{14}C-ペランパネル約4mgを単回経口投与したとき、投与後768時間までに投与放射能の28%が尿中から、69%が糞中から回収された[2)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

プラセボ対照試験でペランパネル12mg/日までの用量を投与された日本人を含む患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスにクレアチニンクリアランス（範囲:38.6～160mL/min）の有意な影響は認められなかった[11)]。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh A群）及び中等度（Child-Pugh B群）の成人の肝機能障害患者それぞれ6例にペランパネル1mgを摂食下単回経口投与したとき、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合型ペランパネルのAUC (0-inf) はそれぞれ81%及び228%増加、みかけのクリアランスは45%及び70%低下した。$t_{1/2}$は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ306時間及び295時間、対照となる健康成人ではそれぞれ125時間及び139時間であり、肝機能障害患者で延長が見られた。重度（Child-Pugh C群）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない[12)]（外国人データ）。[2.2、7.3、9.3.1、9.3.2 参照]

表　健康成人及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

	例数	総ペランパネルの C_{max} (ng/mL)	非結合型ペランパネルの AUC (0-inf)[a] (ng・hr/mL)	非結合型ペランパネルの CL/F[a] (mL/min)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人[b]	6	20.1±5.37	54.4±22.8 49.2	388±249 339	125±56.2
軽度肝機能障害患者	6	15.3±8.64	111±95.8 88.8	220±117 188	306±275
健康成人[c]	6	21.0±5.92	52.8±36.7 42.5	487±338 392	139±145
中等度肝機能障害患者	6	16.3±3.40	141±20.6 139	121±18.0 120	295±116

（Mean±S.D.）

a）下段は幾何平均値を示す

b）軽度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

c）中等度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

16.6.3 高齢者

（1）健康高齢者8名（65～76歳）にペランパネル2mgを絶食下単回経口投与したとき、ペランパネルのC_{max}、AUC (0-inf) 及び$t_{1/2}$の平均値はそれぞれ73.6ng/mL、3570ng・hr/mL及び110時間であった[10)]（外国人データ）。[9.8.1 参照]

（2）プラセボ対照試験でペランパネル12mg/日までの用量を投与された日本人を含む12～74歳の患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスに年齢の有意な影響は認められなかった[11)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬

（1）健康成人14名において、カルバマゼピン300mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのC_{max}、AUC (0-inf) 及び$t_{1/2}$はそれぞれ26%低下、67%減少及び56%短縮し、みかけのクリアランスは203%増加した[13)]（外国人データ）。[7.2、8.4、10.2 参照]

（2）プラセボ対照試験でペランパネル12mg/日までの用量を投与された日本人を含むてんかん患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルの定常状態の血漿中濃度に及ぼす他の抗てんかん薬の影響について検討した[11)]。

また、外国で実施されたプラセボ対照試験でペランパネル12mg/日までの用量を投与されたてんかん患者（部分発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、他の抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響について検討した[14)]（外国人データ）。

結果は次のとおりである。

表　抗てんかん薬との相互作用の一覧表[a)]

抗てんかん薬	ペランパネルの血漿中濃度に及ぼす抗てんかん薬の影響	抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響
カルバマゼピン	66%低下	<10%低下
クロバザム	影響なし	<10%低下
クロナゼパム	影響なし	影響なし
ラモトリギン	影響なし	<10%低下
レベチラセタム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	18%低下	影響なし
フェニトイン	49%低下	影響なし
トピラマート	18%低下	影響なし
バルプロ酸	影響なし	<10%低下
ゾニサミド	影響なし	影響なし

a）母集団薬物動態モデルからの予測値

母集団薬物動態解析によりカルバマゼピン、フェニトイン、トピラマート及びフェノバルビタール併用により、ペランパネルの血漿中濃度はそれぞれ66%、49%、18%及び18%低下することが示された。また、ペランパネルは、カルバマゼピン、クロバザム、ラモトリギン及びバルプロ酸の血漿中濃度を低下させた。

16.7.2 ケトコナゾール

健康成人26名において、ケトコナゾール400mg/日を反復経口投与時にペランパネル1mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのAUC $_{(0\text{-}inf)}$ は20%増加し、$t_{1/2}$は15%延長した。C_{max}に影響は認められなかった[15)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 ミダゾラム

健康成人35名において、ペランパネル6mg/日を反復経口投与時にミダゾラム4mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムのC_{max}は15%低下し、AUC $_{(0\text{-}inf)}$ は13%減少した[16)]（外国人データ）。

16.7.4 経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μg合剤）

健康成人女性28名において、ペランパネル8mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}24hr)}$ に影響は認められなかった。ペランパネル12mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してレボノルゲストレルのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}24hr)}$ がそれぞれ43%低下及び41%減少した。エチニルエストラジオールのC_{max}の低下幅は20%未満であり、AUC $_{(0\text{-}24hr)}$ は影響を受けなかった。健康成人女性24名において、経口避妊薬を反復投与時にペランパネル6mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}72hr)}$ に影響は認められなかった[17)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 アルコール

健康成人35名において、ペランパネル4～12mg/日を単回経口投与時に、アルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能の低下が認められた。健康成人22名において、ペランパネル12mg/日を反復経口投与時にアルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能は低下し、怒り、混乱及び抑うつは増悪した[18)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 CYPの誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて、ペランパネルは30μmol/Lの濃度でCYP2C8及びUGT1A9に弱い阻害活性を示した。ヒト初代培養肝細胞系において、CYP2B6に対してペランパネルは30μmol/Lの濃度で、CYP3Aに対して3～30μmol/Lの濃度範囲で弱い誘導能を示した[19)]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法）

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療のてんかん患者89例（うち日本人43例）を対象に本剤4～8mg/日を26週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（単剤療法）を実施した。その結果、有効性の主要な解析対象において、主要評価項目である4mg治療維持期26週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、63.0%（46/73例）であった。また、副次評価項目である4又は8mg治療維持期26週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、74.0%（54/73例）であった。本剤が投与された安全性解析対象症例89例において、副作用は56.2%（50/89例）に認められた。主な副作用は、浮動性めまいが32.6%（29/89例）、傾眠が11.2%（10/89例）であった[20)]。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者710例（うち日本人245例）を対象に本剤4mg/日、8mg/日、12mg/日又はプラセボを19週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、主要評価項目である28日あたりの部分発作頻度減少率は次表のとおりであり、プラセボ群と本剤8mg/日群及び12mg/日群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における50%レスポンダー率（28日あたりの発作回数が観察期と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.4%（34/175例）、4mg/日群23.0%（40/174例）、8mg/日群36.0%（63/175例）、12mg/日群43.3%（78/180例）であった。

	例数[a)]	部分発作頻度変化率		有意差検定[d)]
		発作頻度変化率（%）[b)]	プラセボ群との中央値の差[c)]［95%信頼区間］	
プラセボ群	175	-10.76	−	−
4mg/日群	174	-17.32	-5.09［-14.112、4.519］	0.2330
8mg/日群	175	-28.95	-16.45［-25.683、-7.251］	0.0003
12mg/日群	180	-38.03	-24.95［-33.878、-16.235］	<0.0001

a）有効性の主要な解析対象とした例数

b）治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率（中央値）

c）Hodges-Lehmann法に基づき算出

d）治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値

また、治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期（最大75週間）にわたり維持された。

	例数[b)]	部分発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期	529	-26.57	-100.0、809.4
投与開始20～23週目[a)]	440	-36.72	-100.0、5851.9
投与開始24～29週目[a)]	434	-43.26	-100.0、2055.8
投与開始30～47週目[a)]	407	-46.15	-100.0、1367.1
投与開始48～55週目[a)]	338	-53.85	-100.0、700.8
投与開始56～63週目[a)]	121	-40.00	-100.0、657.9
投与開始64～75週目[a)]	114	-38.28	-100.0、521.1

a）投与開始日を1週目初日として起算

b）治療期に実薬群（ペランパネル群）であった例数

本剤が投与された安全性解析対象症例531例において、副作用は57.6%（306/531例）に認められた。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労等であった[21)]。

事象名	プラセボ群（n=176）	本剤群			
		4mg／日群（n=176）	8mg／日群（n=175）	12mg／日群（n=180）	全体（n=531）
いずれかの副作用	52（29.5%）	81（46.0%）	97（55.4%）	128（71.1%）	306（57.6%）
浮動性めまい	8（4.5%）	39（22.2%）	49（28.0%）	73（40.6%）	161（30.3%）
傾眠	17（9.7%）	27（15.3%）	30（17.1%）	30（16.7%）	87（16.4%）
易刺激性	1（0.6%）	7（4.0%）	7（4.0%）	6（3.3%）	20（3.8%）
頭痛	5（2.8%）	3（1.7%）	10（5.7%）	3（1.7%）	16（3.0%）
疲労	3（1.7%）	3（1.7%）	5（2.9%）	8（4.4%）	16（3.0%）
攻撃性	0	3（1.7%）	5（2.9%）	5（2.8%）	13（2.4%）
歩行障害	2（1.1%）	1（0.6%）	3（1.7%）	8（4.4%）	12（2.3%）
体重増加	0	4（2.3%）	3（1.7%）	4（2.2%）	11（2.1%）

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（小児対象：併用療法）

4歳以上12歳未満のコントロール不十分な小児てんかん患者180例[注)]（うち日本人65例）を対象に本剤（最大12mg/日）を23週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、日本人集団65例における28日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は、−36.97%（95%信頼区間：−52.55%、−25.48%）であった。また、全体集団148例における28日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は−40.11%（95%信頼区間：−52.55%、−31.38%）であった。本剤が投与された安全性解析対象症例180例において、副作用は68.9%（124/180例）に認められた。主な副作用は、傾眠が22.2%（40/180例）、浮動性めまいが12.8%（23/180例）、易刺激性が11.7%（21/180例）、攻撃性が9.4%（17/180例）であった[22)]。

注）部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者が対象とされ、日本人では部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のみが対象とされた。

〈強直間代発作〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

12歳以上の強直間代発作を有するてんかん患者164例（うち日本人11例）を対象に本剤（最大8mg/日）又はプラセボを17週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、主要評価項目である28日あたりの強直間代発作頻度減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における50%レスポンダー率（28日あたりの発作回数が観察期と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群39.5%（32/81例）、本剤群64.2%（52/81例）であった。

	例数[a)]	強直間代発作頻度変化率		有意差検定[d)]
		発作頻度変化率（%）[b)]	プラセボ群との中央値の差[c)]［95%信頼区間］	
プラセボ群	81	-38.38	−	−
本剤群	81	-76.47	-30.81［-45.490、-15.244］	<0.0001

a）有効性の主要な解析対象とした例数

b）治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率（中央値）

c）Hodges-Lehmann法に基づき算出

d）治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値

また、治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期（最大127週間）にわたり維持された。

	例数[b)]	強直間代発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期（用量漸増期）	68	-74.60	-100.0、140.0
治療期（用量維持期）	68	-82.50	-100.0、18.3
投与開始18～23週目[a)]	68	-93.09	-100.0、166.7
投与開始24～36週目[a)]	66	-84.75	-100.0、117.9
投与開始37～49週目[a)]	64	-87.36	-100.0、66.2
投与開始50～62週目[a)]	58	-85.52	-100.0、23.1
投与開始63～75週目[a)]	30	-100.00	-100.0、23.1
投与開始76～88週目[a)]	30	-100.00	-100.0、33.3
投与開始89～101週目[a)]	14	-100.00	-100.0、51.1
投与開始102～114週目[a)]	13	-100.00	-100.0、219.8
投与開始115～127週目[a)]	4	-89.74	-100.0、-66.9

a）投与開始日を1週目初日として起算

b）継続投与期に移行した被験者のうち治療期に実薬群（ペランパネル群）であった例数

本剤が投与された安全性解析対象症例81例において、副作用は69.1%（56/81例）であった。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、疲労、頭痛、易刺激性、傾眠等であった[23)]。

事象名	プラセボ群（n=82）	本剤群（n=81）
いずれかの副作用	37（45.1%）	56（69.1%）
浮動性めまい	5（6.1%）	24（29.6%）
疲労	2（2.4%）	9（11.1%）
頭痛	6（7.3%）	4（4.9%）
易刺激性	1（1.2%）	7（8.6%）
傾眠	3（3.7%）	7（8.6%）
回転性めまい	2（2.4%）	6（7.4%）
嘔吐	0	4（4.9%）
体重増加	2（2.4%）	5（6.2%）
悪心	2（2.4%）	5（6.2%）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペランパネルは、シナプス後膜に主として存在するAMPA（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤として抗てんかん作用を発揮すると推定されている[24)]。

18.2 抗痙攣作用

18.2.1 マウスにおける音誘発強直性痙攣を抑制した[25)]。

18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した[26)]。

18.2.3 マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制した[27)]。

18.2.4 ストラスブール遺伝性欠神発作ラット（GAERS）では、痙攣抑制作用を示さなかった[28)]。

18.2.5 角膜キンドリングマウスにおいて、キンドリング形成の遅延及び痙攣重症度の軽減が認められた[29)]。

18.2.6 扁桃核キンドリングラットにおいて、後発射閾値の上昇、後発射持続時間の短縮及び痙攣重症度の軽減が認められた[30)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペランパネル水和物（Perampanel Hydrate）

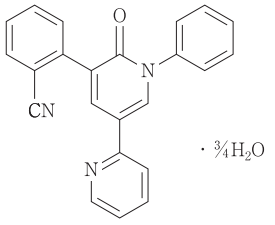
化学名：2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl) benzonitrile 3/4hydrate

分子式：$C_{23}H_{15}N_3O \cdot 3/4H_2O$

分子量：362.90

性　状：ペランパネル水和物は白色～黄白色の粉末である。本品は*N*-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融　点：180℃

分配係数：log P=2.86（1-オクタノール/水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フィコンパ錠2mg〉

56錠［14錠（PTP）×4］、500錠（ボトル、バラ）

〈フィコンパ錠4mg〉

56錠［14錠（PTP）×4］、500錠（ボトル、バラ）

〈フィコンパ細粒1%〉

100g（ボトル）

23. 主要文献

1）社内資料：日本人単回投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.10）［FYC-0001］

2）社内資料：マスバランス試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.40）［FYC-0002］

3）社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.1）［FYC-0443］

4）社内資料：日本人反復投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.13）［FYC-0003］

5）社内資料：食事効果試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.1）［FYC-0004］

6）社内資料：食事効果並びに投与タイミング検討試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.2）［FYC-0005］

7) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.3） [FYC-0006]
8) 社内資料：ラットにペランパネルを単回投与したときの組織分布（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.1） [FYC-0007]
9) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*代謝（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.2） [FYC-0008]
10) 社内資料：高齢者における単回投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.14） [FYC-0009]
11) 社内資料：プラセボ対照試験で日本人を含む部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.4） [FYC-0010]
12) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.15） [FYC-0011]
13) 社内資料：薬物相互作用試験（カルバマゼピン）（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.17） [FYC-0012]
14) 社内資料：プラセボ対照試験で部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.3） [FYC-0013]
15) 社内資料：薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.16） [FYC-0014]
16) 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.18） [FYC-0015]
17) 社内資料：薬物相互作用試験（経口避妊薬）（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.20） [FYC-0016]
18) 社内資料：薬物相互作用試験（アルコール）（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.26） [FYC-0017]
19) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*相互作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.3） [FYC-0018]
20) 社内資料：日本人を含む部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.3） [FYC-0444]
21) 社内資料：日本人を含む部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.33） [FYC-0019]
22) 社内資料：日本人を含むコントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4歳以上12歳未満）を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.4） [FYC-0445]
23) 社内資料：日本人を含む強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.34） [FYC-0020]
24) 社内資料：AMPA受容体の非競合的拮抗作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1） [FYC-0027]
25) 社内資料：音誘発痙攣に対する作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.2） [FYC-0021]
26) 社内資料：最大電撃痙攣に対する作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.3） [FYC-0022]
27) 社内資料：ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.4） [FYC-0023]
28) 社内資料：GAERSにおける作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.7） [FYC-0024]
29) 社内資料：角膜キンドリングに対する作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.5） [FYC-0025]
30) 社内資料：扁桃核キンドリングに対する作用（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.6） [FYC-0026]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

**2017年３月改訂（第３版）
*2011年５月改訂

貯　　法	錠は室温保存，細粒は気密容器・室温保存
使用期限	外箱等に表示の使用期限内に使用すること
規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号
871135

	錠250mg	細粒99.5%
承認番号	21600AMZ00011000	21600AMZ00012000
薬価収載	2011年３月	2011年３月
販売開始	2011年４月	2011年４月

再評価結果	1975年６月

抗てんかん剤

プリミドン錠250mg「日医工」
プリミドン細粒99.5%「日医工」
PRIMIDONE

プリミドン製剤

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分またはバルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者
2. 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し，症状が悪化するおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名		プリミドン錠250mg「日医工」	プリミドン細粒99.5%「日医工」
剤形・色調		白色の割線入り素錠	白色の細粒剤
有効成分の名称		プリミドン	
含量		１錠中　250mg	１g中　995mg
添加物		カルメロースカルシウム，ポビドン，ゼラチン，ステアリン酸マグネシウム，ステアリン酸	ヒドロキシプロピルセルロース
* 外形	表面	n 525 質量：0.28g	
	裏面	直径：9.5mm	
	側面	厚さ：4.6mm	
* 本体コード		n 525	
包装コード		ⓝ525	

【効能・効果】

てんかんのけいれん発作
　強直間代発作（全般けいれん発作，大発作）
　焦点発作（ジャクソン型発作を含む）
精神運動発作
小型（運動）発作〔ミオクロニー発作，失立（無動）発作，点頭てんかん（幼児けい縮発作，BNSけいれん等）〕

【用法・用量】

プリミドンとして，通常成人は治療初期３日間は１日0.25gを就寝前に経口投与する。以後３日間毎に0.25gずつ増量して，症状によっては発作の消長を考慮して，１日量1.5gまで漸増し，２～３回に分割経口投与する。なお，必要によっては１日量2.0gまで増量することができる。
小児に対しては，治療初期３日間は１日0.125gを就寝前に経口投与する。以後３～４日間毎に0.125gずつ増量して，次の標準投与量まで漸増し２～３回に分割経口投与する。
　２歳まで　　0.25～0.50g
　３～５歳まで　0.50～0.75g
　６～15歳まで　0.75～1.00g
症状によっては発作の消長を考慮して，さらに増量してもよい。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
(2) 虚弱者，呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
(3) 頭部外傷後遺症または進行した動脈硬化症のある患者〔本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。〕
(4) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕
(5) 肝障害，腎障害のある患者〔これらの症状の悪化，また，血中濃度上昇のおそれがある。〕
(6) 薬物過敏症の患者
(7) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
2. **重要な基本的注意**
(1) 連用中における**投与量の急激な減少**ないし**投与の中止**により，**てんかん重積状態**があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。
なお，高齢者，虚弱者の場合は特に注意すること。
(2) **眼振，構音障害，運動失調，眼筋麻痺**等の症状は**過量投与**の徴候であることが多いので，このような症状があらわれた場合には，至適有効量まで徐々に減量すること。
(3) 連用中は定期的に**肝・腎機能，血液検査**を行うことが望ましい。
(4) 眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。
3. **相互作用**
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	相互に血中濃度が低下することがある。	本剤またはカルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用により，代謝が促進される。
ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度が低下することがある。	本剤がラモトリギンのグルクロン酸抱合を促進する。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により，ドキシサイクリンの代謝が促進される。
メチルフェニデート	本剤の作用が増強されることがあるので，このような場合には，減量するなど慎重に投与すること。	メチルフェニデートにより本剤の肝代謝が抑制されると考えられている。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 三環系抗うつ剤 抗ヒスタミン剤 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので，このような場合には，減量するなど慎重に投与すること。	本剤とこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤	相互に作用が増強されることがあるので，このような場合には，減量するなど慎重に投与すること。	機序は不明である。
チアジド系降圧利尿剤	起立性低血圧が増強されることがあるので，このような場合には，減量するなど慎重に投与すること。	機序は不明であるが，高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させると考えられている。
アセタゾラミド	クル病，骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」（3）の項参照〕	本剤によるビタミンD分解促進，アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス，腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は，アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により，アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) 再生不良性貧血

再生不良性貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

****3) 依存性**

連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，不安，不眠，けいれん，悪心，幻覚，妄想，興奮，錯乱または抑うつ状態等の離脱症状があらわれることが報告されている。

****(2) 類薬による重大な副作用**

中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），剥脱性皮膚炎

フェノバルビタールで，これらの症状があらわれることが報告されている。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症[注1]	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液[注2]	巨赤芽球性貧血，白血球減少，血小板減少
肝臓	肝機能検査値の異常
腎臓[注3]	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下，眩暈，頭痛，けん怠感，錯乱，妄想，情動変化，神経過敏，酩酊状態，記憶障害，構音障害，性格変化，運動失調
循環器	心悸亢進
眼[注4]	複視，眼振
消化器	悪心・嘔吐
骨・歯[注5]	クル病，骨軟化症，歯牙の形成不全
その他	甲状腺機能検査値（血清T_4値等）の異常，ヘマトポルフィリン尿[注3]，流涎

注1）このような場合には，投与を中止すること。
注2）このような場合には，減量するなど適切な処置を行うこと。
注3）連用により，これらの症状があらわれることがある。
注4）これらの症状があらわれることがあるので，定期的に視力検査を行うことが望ましい。
注5）連用により，これらの症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常（血清アルカリホスファターゼ値の上昇，血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には，減量またはビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。なお，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では，呼吸抑制を起こすことがある。「重要な基本的注意」（1）の項参照〕

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ，胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に，奇形を有する児（口唇裂，口蓋裂等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕

(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には，可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にフェニトイン）と併用して投与された患者群に，奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕

(3) 妊娠中の投与により，新生児に出血傾向，呼吸抑制等を起こすことがある。

(4) 分娩前に連用した場合，出産後新生児に離脱症状（多動，振戦，反射亢進，過緊張等）があらわれることがある。

(5) 母乳中に移行し，乳児に過度の眠気を起こすおそれがある。

(6) 妊娠中の投与により，葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与

症状

嗜眠，構音障害，眼振，眼筋麻痺，運動失調，深部腱反射消失，意識消失，呼吸抑制，昏睡，結晶尿等があらわれることがある。

処置

特異的な解毒剤は知られていないので，胃洗浄，活性炭や下剤を投与し，尿のアルカリ化，強制利尿により薬物の排泄を促進させる。また，呼吸管理を行うなどの適切な処置を行う。重症の場合は血液透析を考慮する。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

(1) 血清免疫グロブリン（IgA，IgG等）の異常があらわれることがある。

(2) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

1. 血清中濃度[1]

（健康成人3例，空腹時600mg 1回投与）

測定対象	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
プリミドン	12±0	8.99±1.18	19.4±2.2
フェノバルビタール	52±11	0.30±0.05	125±20
フェニルエチルマロンアミド	36±0	0.35±0.06	26.5±1.0

平均値±標準誤差

2. 血漿蛋白結合率[2]

約20%

3. 主な代謝産物および代謝経路[3,4]

(1) 主な代謝産物

フェノバルビタール（活性あり）
フェニルエチルマロンアミド（活性あり）

(2) 代謝経路

主として肝臓で一部が酸化を受けてフェノバルビタールとフェニルエチルマロンアミドになる。

4. 排泄経路および排泄率[5]（参考）

(1) 排泄経路

主として尿中

(2) 排泄率

投与後81時間における尿中排泄率はプリミドンとして20%，フェノバルビタールとして4%，フェニルエチルマロンアミドとして48%であった。（ウサギ，400mg/kg 1回投与）

5. 有効血中濃度

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが，一般にプリミドンは3～12μg/mL[6]が，フェノバルビタールは10～30μg/mL[7]が目安として示されている。

【薬効薬理】

プリミドンはフェノバルビタールに類似した抗けいれん作用を示す。マウスおよびラットを用いた実験で，最大電撃けいれんの抑制，電撃けいれん閾値の上昇，ペンテトラゾールけいれんの抑制等の抗けいれん作用を示す[8,9]が，最大電撃けいれん抑制作用が強いのが特徴で，この作用についてはフェノバルビタールやフェニトインよりもすぐれている[9]。

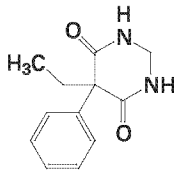
プリミドンは，一部，体内で酸化を受けてフェノバルビタールとフェニルエチルマロンアミドに変化するが，この二つの代謝物も抗けいれん作用を有する[3,4]ことから，プリミドンの臨床効果には代謝物の作用も寄与していると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プリミドン（Primidone）

化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione

構造式：



分子式：$C_{12}H_{14}N_2O_2$

分子量：218.25

性　状：白色の結晶性の粉末又は粒で，においはなく，味は僅かに苦い。

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく，ピリジンにやや溶けにくく，エタノール（95）に溶けにくく，水に極めて溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融　点：279～284℃

【包　　装】

プリミドン錠250mg「日医工」

100錠（バラ）

1,000錠（10錠×100）

プリミドン細粒99.5%「日医工」

100g（バラ）

【主要文献】

1) Sato, J., et al.：J. Pharmacobio-Dyn., 15：467, 1992
2) Houghton, G. W., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 9 ：73, 1975
3) Baumel, I. P., et al.：Arch. Neurol., 27：34, 1972
4) Frey, H. H. & Hahn, I.：Arch. Int. Pharmacodyn., 128：281, 1960
5) Fujimoto, J. M., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 159：379, 1968
6) 清野昌一：臨床精神医学, 7 ：269, 1978
7) Buchthal, F., et al.：Arch. Neurol., 19：567, 1968
8) Goodman, L. S., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 108：428, 1953
9) Bogue, J. Y., et al.：Br. J. Pharmacol., 8 ：230, 1953

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社　お客様サポートセンター

〒930−8583　富山市総曲輪1丁目6番21

TEL（0120）517−215

Fax（076）442−8948

製造販売元

日医工株式会社

富山市総曲輪1丁目6番21

＊2019年11月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
871139、871179

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗てんかん剤
ラモトリギン錠

ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg
Lamictal Tablets

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠

ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg
Lamictal Tablets

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	小児用2mg	小児用5mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
販売開始	2008年12月			

1．警告

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の6.用法及び用量を遵守すること。

1.1.1 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。［7.1参照］

1.1.2 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。［7.1参照］

1.2 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。［11.1.1、11.1.2参照］
発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等

1.3 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。［8.1、9.7.1、17.3.3参照］

1.4 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ラミクタール錠小児用2mg	ラミクタール錠小児用5mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
有効成分	1錠中ラモトリギン2mg	1錠中ラモトリギン5mg	1錠中ラモトリギン25mg	1錠中ラモトリギン100mg
添加剤	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

3.2 製剤の性状

販売名	ラミクタール錠小児用2mg	ラミクタール錠小児用5mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
剤形・性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
識別コード	LTG　2	GS　CL2	GS　CL5	GS　CL7
表（直径 mm）				
裏				
側面（厚さ mm）				
質量（mg）	40	101	63	253

4．効能又は効果

○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
定型欠神発作

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
Lennox-Gastaut症候群における全般発作

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

5．効能又は効果に関連する注意

〈定型欠神発作〉

5.1 15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

5.2 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

○てんかん患者に用いる場合

成人（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合
単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合(成人)

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1) 単剤療法の場合(部分発作(二次性全般化発作を含む)及び強直間代発作に用いる場合)
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日(1日1回投与)	25mg/日(1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日(1日1回投与)	100mg/日(1日2回に分割して投与)	50mg/日(1日1回投与)	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日(1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日(1日2回に分割して投与)	200～400mg/日(1日2回に分割して投与)	100～200mg/日(最大400mg/日)(1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
[7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3)本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド
[7.2、16.7.1、16.7.2参照]

小児(ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)

(1) 単剤療法の場合(定型欠神発作に用いる場合)

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3]を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合(小児)

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合(定型欠神発作に用いる場合)
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用しない場合	(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3]を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日(1日1回投与)	0.15mg/kg/日(1日1回投与)	0.6mg/kg/日(1日2回に分割して投与)	0.15mg/kg/日(1日1回投与)	0.3mg/kg/日(1日1回又は2回に分割して投与)
3・4週目	0.3mg/kg/日(1日1回投与)	0.3mg/kg/日(1日1回投与)	1.2mg/kg/日(1日2回に分割して投与)	0.3mg/kg/日(1日1回投与)	0.6mg/kg/日(1日1回又は2回に分割して投与)
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日(最大200mg/日)(1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日(最大200mg/日)(1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日(最大400mg/日)(1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日(最大200mg/日)(1日2回に分割して投与)	1～10mg/kg/日(最大200mg/日)(1日1回又は2回に分割して投与)(増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6mg/kg/日ずつ)

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
[7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3)本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド
[7.2、16.7.1、16.7.2参照]

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)

(1) 単剤療法の場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(成人)

	併用療法			
本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		(1) 単剤療法の場合
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日(1日1回投与)	25mg/日(1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日(1日1回投与)	100mg/日(1日2回に分割して投与)	50mg/日(1日1回又は2回に分割して投与)	
5週目	50mg/日(1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日(1日2回に分割して投与)	100mg/日(1日1回又は2回に分割して投与)	
6週目以降	100mg/日(最大200mg/日)(1日1回又は2回に分割して投与)(増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日(最大400mg/日)(1日2回に分割して投与)(増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	200mg/日(最大400mg/日)(1日1回又は2回に分割して投与)(増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
[7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3)本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド
[7.2、16.7.1、16.7.2参照]

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法及び用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、6.用法及び用量を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること。[1.1.1、1.1.2、7.3、8.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2参照]

7.2 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。[6.、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

・本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤
アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

7.3 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間(バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間(いずれも外国人のデータ)、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間)を経過している場合は、初回用量から6.用法及び用量に従って再開することが推奨される。[7.1、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

7.4 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

〈各種てんかんの治療〉

7.5 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。[9.7.3参照]

7.6 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期(1～2週)に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[1.3、7.1、9.7.1、11.1.1、17.3.1-17.3.3参照]

8.2 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.1、15.1.1参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[8.2、8.4、9.1.1、15.1.1参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.1、15.1.1参照]

8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

8.6 てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

[8.2-8.4、15.1.1参照]

9.1.2 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。

9.1.4 Brugada症候群の患者

Brugada症候群に特徴的な心電図変化(右脚ブロック及び右側胸部誘導(V1～V3)のcoved型ST上昇)が顕在化したとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全患者

腎クリアランスが低下しているために、主代謝物(グルクロン酸抱合体)の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

9.5.1 以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

・海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

・動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

・動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

9.5.2 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため(妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

*9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の女性の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある[1)]。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されている。[1.3、8.1参照]

9.7.2 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する国内臨床試験は実施していない。[7.5参照]

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

9.7.4 小児及び18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル＋リトナビル [16.7.2参照]	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン [6.参照]	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン [16.7.2参照]	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤) [16.7.2参照]	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1)本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 2)レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。	1)肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2)機序不明

＊11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)**及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(0.5%)

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1参照]

11.1.2 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)

発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害(好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現)及び臓器障害(肝機能障害等)の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状[2)]は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状(発熱又はリンパ節腫脹等)の発現にも注意が必要である。[1.2参照]

11.1.3 再生不良性貧血(頻度不明)**、汎血球減少**(頻度不明)**、無顆粒球症**(頻度不明)

11.1.4 血球貪食症候群(頻度不明)

発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸(0.1%)

11.1.6 無菌性髄膜炎(頻度不明)

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠(15%)、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
＊ 血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与(用量上限の10～20倍量)により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.2-8.4、9.1.1参照]

15.1.2 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人6例にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時、投与後1.7～2.5時間でCmaxに達し、$t_{1/2}$は約31～38時間であった。Cmax及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人6例にラモトリギン50mgを1日2回10日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与6日目に定常状態に達した。

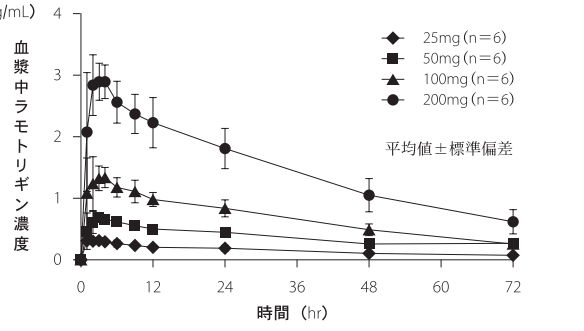


図1 健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

表1　健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	$t_{1/2}$(hr)	$AUC_{0-\infty}$(μg・hr/mL)	CLt/F(mL/min)	Vd/F(L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2± 4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0± 4.7	33.7± 5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5± 3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4± 5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

16.1.2 てんかん患者

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験[3)～9)]において、本剤200mgを投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は9.6μg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は2.2μg/mLであった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表2　成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量(mg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度[注2)](μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注1)]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5(10)	3.25(1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60(99)	2.81(0.32～7.28)[注3)]
非併用	非併用	非併用	100～400	25(25)	4.12(2.0～13.3)

注1)カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
注2)中央値(最小値～最大値)
注3)検出下限未満であった1サンプルを除く

表3　小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量(mg/kg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度[注2)](μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注1)]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18(45)	3.85(1.07～11.38)
	併用		1～5	48(101)	2.32(0.29～5.91)
非併用	非併用	併用			
	併用	併用又は非併用	5～15	30(54)	3.30(0.70～9.82)
非併用	非併用	非併用	2～10	12(12)	6.53(2.70～13.90)

注1)カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
注2)中央値(最小値～最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約13時間であった(外国人のデータ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約70時間であった。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンのTmaxは遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった(外国人データ)。

16.2.2 生物学的利用率

健康成人8例にラモトリギン75mgを単回経口投与した時の生物学的利用率は97.6%であった(外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*でのラモトリギン(1～10μg/mL)のヒト血漿蛋白結合率は53.1～56.2%であった。

16.4 代謝

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム(臨床血漿中濃度)存在下で^{14}C-ラモトリギンを添加した時、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が17～29%低下した[10),11)]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-ラモトリギン240mg(15μCi)を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体(約71%)として排泄され、以下未変化体(10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体(5～10%)及びラモトリギン-N2-メチル体(0.14%)の順であった(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者12例(クレアチニンクリアランス：平均13mL/min)及び透析患者6例(血清クレアチニン：平均854μmol/L)にラモトリギン100mgを単回経口投与した時、ラモトリギンの$t_{1/2}$は健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.2倍に遅延し、AUCは腎機能障害患者で約1.8倍に増加した。また血液透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された[12)](外国人データ)。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてCmaxの低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してCmax及びTmax以外のパラメータに差がみられ、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した[13)](外国人データ)。[9.3参照]

表4　肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者(対照群)(12例)	中等度肝硬変患者(12例)	重度肝硬変患者	
			腹水なし(7例)	腹水あり(5例)
Child-Pugh分類	－	A	B	C
Cmax(μg/mL)	1.61(1.14-2.53)	1.34(0.99-1.81)	1.48(1.22-2.26)	1.65(1.12-1.84)
Tmax(hr)	1.00(1.00-8.00)	1.00(1.00-4.00)	1.00(1.00-4.00)	2.00(1.00-9.52)
$t_{1/2}$(hr)	32.16(22.27-49.29)	35.99(30.16-89.08)	59.68(34.79-145.12)	110.13(50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$(μg・hr/mL)	69.07(38.77-98.09)	70.60(47.86-215.75)	110.72(73.53-225.35)	248.86(73.72-368.62)
CL/F(mL/min/kg)	0.338(0.267-0.593)	0.312(0.165-0.443)	0.237(0.114-0.356)	0.103(0.061-0.260)

中央値(範囲)

16.6.3 高齢者

高齢者12例(65歳以上、クレアチニンクリアランス：平均61mL/min)にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値(標準偏差)は各々2.35(0.40)μg/mL、93.8(21.0)μg・hr/mL、31.2(5.4)時間及び0.396(0.063)mL/min/kgであった[14)]。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値(標準偏差)、各々2.45(0.18)μg/mL、117.30(24.61)μg・hr/mL、31.2(6.4)時間、0.313(0.087)mL/min/kgと顕著な差はなかった(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

[6.、7.2、7.3、10.2参照]

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導(促進)する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン	アリピプラゾール
	カルバマゼピン	オランザピン
	フェノバルビタール	ゾニサミド
	プリミドン	ガバペンチン
	リファンピシン	シメチジン
	ロピナビル・リトナビル配合剤	トピラマート
	アタザナビル+リトナビル	プレガバリン
	エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤(経口避妊薬)	リチウム
		レベチラセタム
		ペランパネル
		ラコサミド

16.7.2 他剤との併用試験

(1)バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg(1日2回)と本剤50mg、100mg及び150mg(1日1回)を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの$t_{1/2}$は2倍以上であり、CLt/Fは1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた(外国人データ)。[7.2、7.3、10.2参照]

表5　健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	例	Cmax(μg/mL)	Cmin(μg/mL)	Tmax(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUCss(μg・hr/mL)	CLt/F(mL/min/kg)	Vd/F(L/kg)
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

(2)リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン600mg(1日1回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、$t_{1/2}$は有意に短縮した[15](外国人データ)。[6.、7.2、7.3、10.2参照]

(3)ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50%低下した[16](外国人データ)。[6.、7.2、7.3、10.2参照]

(4)アタザナビル+リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤(100mg)とアタザナビル(300mg)、リトナビル(100mg)の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、Cmaxは、本剤(100mg)を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した[17](外国人データ)。[10.2参照]

(5)リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤(400mg/日)の反復投与はリスペリドン単回投与時(2mg)の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた(外国人データ)。[10.2参照]

(6)経口避妊薬(エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μg含有)

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxは本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間(7日間)では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxは経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールの$AUC_{0\text{-}24}$は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、Cmaxに違いはみられなかった(外国人データ)。[10.2参照]

(7)オランザピン

健康成人男性に本剤200mg(1日1回)とオランザピン15mg(1日1回)を反復投与した時の定常状態(56日目)におけるラモトリギンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった(外国人データ)。[6.、7.2参照]

(8)ゾニサミド

てんかん患者において、本剤(150～500mg/日)とゾニサミド(200～400mg/日)を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった[18]。[6.、7.2参照]

(9)ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった[19](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(10)トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート(最高：400mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、Cmin、Cmaxに影響を与えなかった[20](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(11)レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム(1000～4000mg/日)との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった[21),22)](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(12)ペランパネル

てんかん患者において、本剤とペランパネル(12mg/日)を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して9.3%の増加と推定され、顕著な差はみられなかった[23](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(13)ラコサミド

てんかん患者において、本剤とラコサミド(200、400mg/日)との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった[24](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(14)プレガバリン

本剤(100～600mg/日)を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン200mg(1日3回)を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度(トラフ値)に影響を与えなかった[25](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(15)シメチジン

健康成人男性にシメチジン400mg(1日2回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった[15](外国人データ)。[6.、7.2参照]

(16)リチウム

健康成人男性に本剤100mg(1日1回)と無水グルコン酸リチウム2g(1日2回)を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった(外国人データ)。[6.、7.2参照]

(17)アリピプラゾール

本剤100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンのCmax及びAUCは約10%低下した[26](外国人データ)。[6.、7.2参照]

16.7.3 *In vitro*試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター(OCT2)を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんの治療〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(成人、単剤療法)

成人における部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者(未治療)65例(日本人39例)を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験[27]を実施した。維持用量を200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期(漸増期終了時から24週間)における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注](%)[95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1[30.85,55.96]
部分発作	55	22	40.0[27.02,54.09]
強直間代発作	10	8	80.0[44.39,97.48]

注)維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期(24週間)における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注](%)[95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2[60.42,96.62]
部分発作	13	12	92.3[63.97,99.81]
強直間代発作	6	5	83.3[35.88,99.58]

注)継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

副作用発現頻度は、31%(20/65例)であった。主な副作用は、発疹15%(10/65例)、頭痛、めまい、及び胃腸障害各3%(2/65例)であった(承認時)。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(小児、単剤療法)

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のてんかん患者(未治療)20例(日本人16例)を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験[28]を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2mg/kg/日又は400mg/日(いずれか低い用量)[注]の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時(維持療法期における12週時)においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数20例中7例であり、その割合(95%信頼区間)は、35.0(15.39～59.22)%であった。

維持療法期を終了した後の継続投与期12週時において、HV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した7例中6例であり、その割合(95%信頼区間)は85.7(42.13～99.64)%であった。

副作用発現頻度は、35%(7/20例)であった。その内訳は、発疹25%(5/20例)、肝機能検査値異常及び頭痛各5%(1/20例)であった(承認時)。

注)小児の定型欠神発作に対する承認された本剤の単剤投与の維持用量は1日1～10mg/kg、最大200mgである。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(小児及び成人、単剤療法)

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者(未治療)343例(12～72歳)を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験[29]を実施した。本剤の維持用量を100mg/日又は200mg/日と設定した。維持投与期(漸増期終了時から24週間)における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤100mg/日群	本剤200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率[注](%)[95%信頼区間]	51.3[41.81,60.73]	60.4[50.63,69.52]	54.7[45.23,63.92]

注)維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

本剤群における副作用発現頻度は、26%(58/226例)であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)

成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)[30]を実施した。本剤の維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mg、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10(11%)	20(23%)	16(18%)	26(30%)	12(14%)	3(3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8(9%)	13(15%)	9(10%)	34(38%)	23(26%)	2(2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23(35%)
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18(27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3(43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2(18%)
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4(36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1(6%)

本剤群における副作用発現頻度は、37%(32/87例)であった。主な副作用は、傾眠20%(17/87例)、浮動性めまい13%(11/87例)、頭痛及び複視各5%(4/87例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(小児、併用療法)

小児における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験(単盲検比較試験)[31]を実施した。本剤の維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約1～5mg/kg/日(バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約1～3mg/kg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約5～15mg/kg/日、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12 (14%)	26 (30%)	18 (21%)	18 (21%)	9 (10%)	3 (3%)	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3 (4%)	17 (21%)	17 (21%)	22 (27%)	20 (24%)	3 (4%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12(36%)
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14(36%)
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12(71%)
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1(8%)
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14(42%)
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5(15%)

本剤群における副作用発現頻度は、43%(37/87例)であった。主な副作用は、傾眠26%(23/87例)、浮動性めまい7%(6/87例)であった。

17.1.6 海外臨床試験(成人、併用療法)

成人における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検クロスオーバー比較試験[32),33)]を実施した。本剤の維持用量を400mg/日(バルプロ酸ナトリウム非併用)、維持用量期間9週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

本剤投与期における副作用発現頻度は、70%(66/94例)であった。主な副作用は、浮動性めまい30%(28/94例)、失調27%(25/94例)、複視18%(17/94例)であった。

また、本剤の維持用量を300mg/日(バルプロ酸ナトリウム非併用)又は150mg/日(バルプロ酸ナトリウム併用)、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

本剤投与期における副作用発現頻度は、71%(29/41例)であった。主な副作用は、浮動性めまい17%(7/41例)、悪心15%(6/41例)、頭痛及び失調各12%(5/41例)であった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値[注1)]
400mg	88	25%***
150mg[注2)]又は300mg	41	26%***

注1)プラセボとの差

注2)バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***:p<0.001

17.1.7 海外臨床試験(小児、併用療法)

小児における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[34)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日(最大250mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日(最大750mg/日)、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

**:p<0.01

本剤群における副作用発現頻度は、65%(64/98例)であった。主な副作用は、傾眠18%(18/98例)、浮動性めまい15%(15/98例)、失調10%(10/98例)であった。

17.1.8 海外臨床試験(小児及び成人、併用療法)

Lennox-Gastaut症候群(3～25歳)における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[35)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日(最大200mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日(最大400mg/日)、維持用量期間10週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

*:p<0.05

本剤群における副作用発現頻度は、30%(24/79例)であった。主な副作用は、発疹8%(6/79例)、嘔吐、悪心及び失調各4%(3/79例)であった。

17.1.9 海外臨床試験(小児及び成人、併用療法)

強直間代発作(2～55歳)に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[36)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12歳には約3mg/kg/日(最大200mg/日)、12歳超には200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12歳には12mg/kg/日(最大400mg/日)、12歳超には400mg/日、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

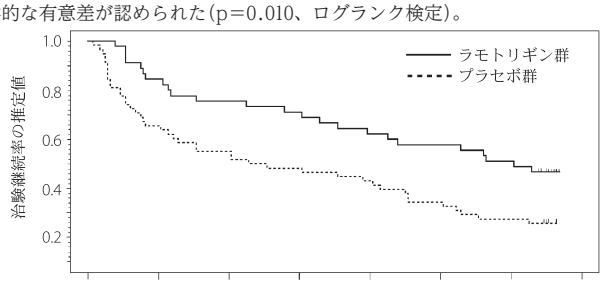
**:p=0.006

本剤群における副作用発現頻度は、22%(13/58例)であった。主な副作用は、浮動性めまい、傾眠及び悪心各5%(3/58例)であった。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人)

双極I型障害を有する患者(215例)を対象に、第1期(8～16週間)として非盲検下で本剤200mgを投与し、第2期(26週間)として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験[37)]を実施した。主要評価項目である第2期開始から治験を中止・脱落するまでの期間(Time to withdrawal from study:TWS)は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた(p=0.010、ログランク検定)。



プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

図1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58例	45例
イベント発現割合	74.1%(43例)	53.3%(24例)
TWS中央値[95%信頼区間](日)	67.5[32.0,127.0]	169.0[111.0,n/c]
プラセボ群との比較[注)]		p=0.010

n/c:算出不能

注)ログランク検定

副作用発現頻度は、34%(74/215例)であった。主な副作用は、発疹7%(15/215例)、頭痛4.2%(9/215例)、胃腸障害及び傾眠各3.7%(8/215例)であった。

17.1.11 国内長期投与試験(成人)

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した52週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量(50～400mg/日)で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S[注1)]		HAM-D17[注2)]		YMRS[注3)]	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	−	9.7±8.0	−	3.0±5.5	−
6週	84	2.2±0.9	-0.7±1.0	4.3±4.9	-4.7±7.2	2.6±4.4	-0.3±5.9
16週	78	2.1±0.9	-0.7±1.2	5.2±6.0	-3.8±7.5	1.7±3.0	-1.3±6.1
28週	77	2.1±1.0	-0.7±1.2	4.5±5.1	-4.5±7.7	2.0±5.2	-1.1±5.8
40週	70	2.1±1.0	-0.6±1.2	4.7±5.5	-3.9±7.7	1.7±4.0	-1.1±6.7
52週	68	1.8±0.8	-1.0±1.1	3.9±5.3	-4.4±6.9	0.8±1.7	-2.1±6.0
最終評価時[注4)]	92	2.1±1.2	-0.8±1.2	5.5±7.3	-4.3±7.2	1.9±5.6	-1.1±7.1

平均値±標準偏差

注1)対象疾患の重症度

注2)ハミルトンうつ病評価尺度(17項目)

注3)ヤング躁病評価尺度

注4)LOCF(Last Observation Carried Forward)にて欠測値を補完、HAM-D17及びYMRSについては91例

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%(19/92例)であった。主な副作用は、胃腸障害5.4%(5/92例)であった(承認時)。

17.3 その他

17.3.1 国内臨床試験における用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は10.4%（18/173例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では2.9%（3/102例）であった。［7.1、8.1参照］

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3（ 2.9%）
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18（10.4%）

17.3.2 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）の発現率

成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547例中3例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335例中1例（0.3%）、小児：212例中2例（0.9%））。［7.1、8.1参照］

17.3.3 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率（小児及び成人）

てんかん患者を対象としたAdd-on投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。［1.3、8.1参照］

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量[注]で投与した海外臨床試験[36]	成人	0/16（0%）	0/30（0%）	0/46（0%）
	小児	0/8（0%）	0/4（0%）	0/12（0%）
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[32)～35),38)～40)]	成人	0/27（0%）	4/605（0.7%）	4/632（0.6%）
	小児	3/95（3.2%）	2/82（2.4%）	5/177（2.8%）
合計	成人	0/43（0%）	4/635（0.6%）	4/678（0.6%）
	小児	3/103（2.9%）	2/86（2.3%）	5/189（2.6%）

注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Na^+チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている[41),42)]。

18.2 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

18.2.1 マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する[43)]。

18.2.2 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate（DMCM））によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する[43)～45)]。

18.2.3 ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する[46)]。

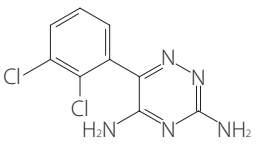
18.2.4 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する[47),48)]。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する[48)]。

18.2.5 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス）のてんかん様発作を抑制する[49)～51)]。

18.2.6 ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示すED$_{50}$値／抗痙攣作用のED$_{50}$値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す[50)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラモトリギン（Lamotrigine）
化　学　名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
分　子　式：$C_9H_7Cl_2N_5$
分　子　量：256.09
化学構造式：



性　　状：白色～微黄白色の粉末である。
分配係数：0.4（pH1.2、1-オクタノール／水系）
　　8.0（pH6.0、1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ラミクタール錠小児用2mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠小児用5mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠25mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
21錠［21錠（パック）スターターパックA］
84錠［84錠（パック）スターターパックB］
42錠［42錠（パック）スターターパックC］
〈ラミクタール錠100mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Newport DJ, et al.：Pediatrics. 2008；122：e223-231
2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
3) Wolf P, et al.：J Epilepsy. 1992；5：73-79
4) Yuen AW, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1992；33：511-513
5) Binnie CD, et al.：Epilepsia. 1986；27：248-254
6) Jawad S, et al.：Epilepsy Res. 1987；1：194-201
7) Anderson GD, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1996；60：145-156
8) Morris RG, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1998；46：547-551
9) Yuen WC, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1988；26：242P
10) Magdalou J, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；260：1166-1173
11) Green MD, et al.：Drug Metab Dispos. 1995；23：299
12) Fillastre JP, et al.：Drugs Exp Clin Res. 1993；19：25-32
13) Marcellin P, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51：410-414
14) Posner J, et al.：J Pharm Med. 1991；1：121-128
15) Ebert U, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2000；56：299-304
16) van der Lee MJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2006；80：159-168
17) Burger DM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2008；84：698-703
18) Levy RH, et al.：Ther Drug Monit. 2005；27：193-198
19) Weintraub D, et al.：Arch Neurol. 2005；62：1432-1436
20) Doose DR, et al.：Epilepsia. 2003；44：917-922
21) Gidal BE, et al.：Epilepsy Res. 2005；64：1-11
22) Perucca E, et al.：Epilepsy Res. 2003；53：47-56
23) Majid O, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2016；82：422-430
24) Halász P, et al.：Epilepsia. 2009；50：443-453
25) Brodie MJ, et al.：Epilepsia. 2005；46：1407-1413
26) Schieber FC, et al.：Hum Psychopharmacol. 2009；24：145-152
27) Yamamoto T, et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society. 2014；7：55-65
28) Yasumoto S, et al.：Brain Dev. 2016；38：407-413
29) Reunanen M, et al.：Epilepsy Res. 1996；23：149-155
30) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2008；11：117-134
31) 大田原俊輔ほか：てんかん研究. 2008；25：425-440
32) Messenheimer J, et al.：Epilepsia. 1994；35：113-121
33) Schapel GJ, et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993；56：448-453
34) Duchowny M, et al.：Neurology. 1999；53：1724-1731
35) Motte J, et al.：N Engl J Med. 1997；337：1807-1812
36) Biton V, et al.：Neurology. 2005；65：1737-1743
37) 小山　司ほか：臨床精神医学. 2011；40：369-383
38) Matsuo F, et al.：Neurology. 1993；43：2284-2291
39) Schachter SC, et al.：J Epilepsy. 1995；8：201-209
40) Sander JW, et al.：Epilepsy Res. 1990；6：221-226
41) Xie X, et al.：Pflügers Arch. 1995；430：437-446
42) Leach MJ, et al.：Epilepsia. 1986；27：490-497
43) Miller AA, et al.：Epilepsia. 1986；27：483-489
44) Cramer CL, et al.：Life Sci. 1994；54：PL271-275
45) Dalby NO, et al.：Epilepsy Res. 1997；28：63-72
46) Wheatley PL, et al.：Epilepsia. 1989；30：34-40
47) Otsuki K, et al.：Epilepsy Res. 1998；31：101-112
48) Stratton SC, et al.：Epilepsy Res. 2003；53：95-106
49) De Sarro G, et al.：Neuropharmacology. 1996；35：153-158
50) Smith SE, et al.：Epilepsy Res. 1993；15：101-111
51) Hosford DA, et al.：Epilepsia. 1997；38：408-414

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com