

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lacosamidă Fresenius Kabi 10 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție perfuzabilă conține lacosamidă 10 mg.

Fiecare flacon de 20 ml soluție perfuzabilă conține lacosamidă 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 2,99 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

pH: 3,5 - 5,0.

Osmolalitate 260 - 340 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lacosamidă Fresenius Kabi este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani cu epilepsie.

Lacosamidă Fresenius Kabi este indicat ca terapie adjuvantă:

- în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani cu epilepsie.
- în tratamentul crizelor epileptice tonico-clonice primar generalizate la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani cu epilepsie generalizată idiopatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică și concentrație, în funcție de greutate și doză.

Tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat prin administrare orală (fie comprimate, fie sirop) sau prin administrare intravenoasă (soluție perfuzabilă). Soluția perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă. Durata totală a tratamentului intravenos cu lacosamidă este decisă de medicul curant; experiența din studii clinice privește administrarea perfuzabilă de două ori pe zi, maximum 5 zile în terapia adjuvantă. Trecerea la sau de la administrarea orală și administrarea intravenoasă poate fi efectuată direct, fără ajustarea dozei. Doza zilnică totală și

administrarea în două prize pe zi trebuie menținute. Monitorizați atent pacienții cu tulburări de conducere cardiacă cunoscute, care se află sub tratament concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul PR, sau cu boli cardiace grave (de exemplu, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă), atunci când doza de lacosamidă este mai mare de 400 mg/zi (vezi “Mod de administrare” și pct. 4.4). Lacosamida trebuie administrată de două ori pe zi (la intervale de aproximativ 12 ore).

În următorul tabel sunt prezentate pe scurt dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți		
Doza pentru inițierea tratamentului	Ajustarea dozei (trepte de creștere a dozei)	Doza maximă recomandată
Monoterapie: 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) sau 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi) Terapie adjuvantă: 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi)	50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) la intervale săptămânale	Monoterapie: până la 300 mg de două ori pe zi (600 mg/zi) Terapie adjuvantă: până la 200 mg de două ori pe zi (400 mg/zi)
Doza alternativă pentru inițierea tratamentului* (dacă este cazul): Doză unică de încărcare de 200 mg, urmată de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi)		
* O doză de încărcare poate fi utilizată inițial la pacienți în situațiile în care medicul consideră că este justificată atingerea rapidă a concentrației plasmatice de lacosamidă la starea de echilibru și a efectului terapeutic. Doza de încărcare trebuie administrată sub supraveghere medicală, ținând cont de potențialul crescut al aritmiilor cardiace grave și al reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8). Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată în afecțiuni acute, cum ar fi status epilepticus.		

Copii începând cu vârsta de 2 ani și adolescenți cu greutatea sub 50 kg		
Doza pentru inițierea tratamentului	Ajustarea dozei (trepte de creștere a dozei)	Doza maximă recomandată
Monoterapie și Terapie adjuvantă: 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) la pacienții cu o greutate ≥ 6 kg până la < 50 kg	1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) la intervale săptămânale	Monoterapie: - până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi) la pacienții ≥ 10 kg și < 40 kg - până la 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi) la pacienții ≥ 40 kg și < 50 kg
		Terapie adjuvantă: - până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi) la pacienții ≥ 10 kg și < 20 kg - până la 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi) la pacienții ≥ 20 kg și < 30 kg - până la 4 mg/kg de două ori pe zi (8 mg/kg/zi) la pacienții ≥ 30 kg și < 50 kg

Copii și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți

Monoterapie (în tratamentul crizelor epileptice parțiale)

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi) după o săptămână. Tratamentul cu lacosamidă poate fi de asemenea inițiat cu doza de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi), în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 50 mg

de două ori pe zi, la intervale de o săptămână (100 mg/zi), până la o doză zilnică maximă recomandată de 300 mg de două ori pe zi (600 mg/zi).

La pacienții care au ajuns la o doză mai mare de 200 mg de două ori pe zi (400 mg/zi) și care au nevoie de un medicament antiepileptic suplimentar, trebuie respectate dozele recomandate mai jos pentru terapia adjuvantă.

Terapie adjuvantă (în tratamentul crizelor epileptice parțiale sau în tratamentul crizelor epileptice tonico-clonice primar generalizate)

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi) după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 50 mg de două ori pe zi, la intervale de o săptămână (100 mg/zi), până la o doză zilnică maximă recomandată de 200 mg de două ori pe zi (400 mg/zi).

Copii cu vârsta de cel puțin 2 ani și adolescenți cu greutatea de cel mult 50 kg

Doza este determinată în funcție de greutatea corporală.

Monoterapie (în tratamentul crizelor epileptice parțiale)

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi) după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi), la intervale de o săptămână. Doza trebuie crescută treptat până când se obține răspunsul optim. Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă. La copiii cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 40 kg, se recomandă o doză maximă de până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi). La copiii cu greutatea cuprinsă între 40 kg și 50 kg, se recomandă o doză maximă de 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi).

Tabelele de mai jos prezintă exemple de volume ale dozelor de soluție perfuzabilă per administrare, în funcție de doza prescrisă și greutatea corporală. Volumul exact de soluție perfuzabilă trebuie calculat conform greutății corporale precise a copilului.

Doze utilizate în monoterapie în tratamentul crizelor epileptice parțiale **administrare de două ori pe zi** pentru copii cu vârsta începând de la 2 ani și **cu o greutate cuprinsă între 10 kg și 40 kg**

Săptămâna	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4	Săptămâna 5	Săptămâna 6
Doza prescrisă	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Doza inițială	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) Doza maximă recomandată
Greutate			Volumul administrat			
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)

Doze utilizate în monoterapie în tratamentul crizelor epileptice parțiale **administrare de două ori pe zi** pentru copii și adolescenți **cu o greutate cuprinsă între 40 kg și 50 kg**⁽¹⁾

Săptămâna	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4	Săptămâna 5
Doza prescrisă	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Doza inițială	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) Doza maximă recomandată
Greutate			Volumul administrat		
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⁾ Doza pentru adolescenți de 50 kg sau mai mult este aceeași ca la adulți.

Terapie adjuvantă (în tratamentul crizelor epileptice tonico-clonice primar generalizate începând de la vârsta de 4 ani sau în tratamentul crizelor epileptice parțiale începând de la vârsta de 2 ani)

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi) după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) la intervale de o săptămână. Doza trebuie ajustată treptat până când se obține răspunsul optim. Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă. Din cauza clearance-ului crescut prin comparație cu adulții, la copiii cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 20 kg se recomandă o doză maximă de până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi). La copiii cu greutatea cuprinsă între 20 kg și 30 kg se recomandă o doză maximă de 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi), iar la copiii cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg, se recomandă o doză maximă de 4 mg/kg de două ori pe zi (8 mg/kg/zi), deși în studiile clinice deschise (vezi pct. 4.8 și 5.2) s-a administrat o doză de până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi) pentru un mic număr de copii din acest ultim grup.

Tabelele de mai jos prezintă exemple de volume ale dozelor de soluție perfuzabilă per administrare, în funcție de doza prescrisă și greutatea corporală. Volumul exact de soluție perfuzabilă trebuie calculat conform greutateii corporale precise a copilului.

Doze utilizate în terapie adjuvantă **administrare de două ori pe zi** pentru copii cu vârsta începând de la 2 ani și **cu o greutate cuprinsă între 10 kg și 20 kg**.

Săptămâna	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4	Săptămâna 5	Săptămâna 6
Doza prescrisă	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Doza inițială	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) Doza maximă recomandată
Greutate			Volumul administrat			
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)

Doze utilizate în terapie adjuvantă **administrare de două ori pe zi** pentru copii și adolescenți **cu o greutate cuprinsă între 20 kg și 30 kg**

Săptămâna	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4	Săptămâna 5
Doza prescrisă	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Doza inițială	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) Doza maximă recomandată
Greutate			Volumul administrat		
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)

Doze utilizate în terapie adjuvantă **administrare de două ori pe zi** pentru copii și adolescenți **cu o greutate cuprinsă între 30 kg și 50 kg**

Săptămâna	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4
Doza prescrisă	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Doza inițială	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Doza maximă recomandată
Greutate		Volumul administrat		
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)

Inițierea tratamentului cu lacosamidă cu o doză de încărcare (monoterapie inițială sau trecerea la monoterapie în tratamentul crizelor epileptice parțiale sau terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale sau terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice tonico-clonice primar generalizate)

La adolescenți și copii cu o greutate de 50 kg sau mai mult și la adulți, tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat și cu o singură doză de încărcare de 200 mg, urmată la aproximativ 12 ore de o schemă de tratament de întreținere cu doza de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi). Ajustările ulterioare ale dozei trebuie făcute în funcție de răspunsul individual și tolerabilitate, așa cum este descris mai sus. O doză de încărcare poate fi utilizată inițial la pacienți în situațiile în care medicul consideră că este justificată atingerea rapidă a concentrației plasmatice la starea de echilibru și a efectului terapeutic. Doza de încărcare trebuie administrată sub supraveghere medicală, ținând cont de potențialul crescut al aritmiilor cardiace grave și al reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8). Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată în stări acute, cum ar fi status epilepticus.

Întreruperea tratamentului

Dacă tratamentul cu lacosamidă trebuie întrerupt, se recomandă ca doza să fie diminuată treptat, în reduceri săptămânale de 4 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg) sau 200 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate de 50 kg sau mai mult) la pacienții la care s-a ajuns la administrarea unei doze de lacosamidă ≥ 6 mg/kg/zi sau, respectiv, ≥ 300 mg/zi. Poate fi luată în considerare o diminuare treptată mai lentă a dozei, în reduceri săptămânale de 2 mg/kg/zi sau 100 mg/zi, dacă se consideră necesar din punct de vedere medical.

La pacienții la care apar aritmii cardiace grave, trebuie efectuată evaluarea clinică beneficiu/risc și, dacă este necesar, trebuie întreruptă administrarea de lacosamidă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Nu este necesară reducerea dozelor în cazul pacienților vârstnici. La pacienții vârstnici trebuie ținut cont de scăderea clearance-ului renal asociată vârstei împreună cu creșterea valorilor ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) (vezi următorul paragraf “Insuficiență renală” și pct. 5.2). Există date clinice limitate privind tratamentul epilepsiei la pacienții vârstnici, în special la doze

mai mari de 400 mg/zi (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($Cl_{CR} > 30$ ml/minut). La copii și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau mai mult și la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată, poate fi luată în considerare o doză de încărcare de 200 mg, dar creșterea ulterioară a dozei (> 200 mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție. La copii și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau mai mult sau la pacienții adulți cu insuficiență renală severă ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă o doză maximă de 250 mg/zi, iar creșterea treptată a dozei trebuie efectuată cu precauție. Dacă este recomandată o doză de încărcare, trebuie utilizată o doză inițială de 100 mg, urmată de o schemă de administrare cu doza de 50 mg de două ori pe zi pentru prima săptămână. La copiii și adolescenții cu greutatea mai mică de 50 kg cu insuficiență renală severă ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/minut) și la cei cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă o reducere de 25% a dozei maxime. La toți pacienții care necesită hemodializă, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de până la 50% din doza zilnică divizată, imediat după sfârșitul hemodializei. Tratamentul la pacienții cu boală renală în stadiu terminal trebuie efectuat cu precauție din cauza experienței clinice limitate și din cauza acumulării de metabolit (fără activitate farmacologică cunoscută).

Insuficiență hepatică

Se recomandă o doză maximă de 300 mg/zi la adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și la adulți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Ajustarea dozelor la acești pacienți trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare insuficiența renală concomitentă preexistentă. La adolescenți și adulți cu greutatea de 50 kg sau mai mult, poate fi avută în vedere doza de încărcare de 200 mg, dar creșterea suplimentară a dozei (> 200 mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție. Pe baza datelor obținute de la adulți, la adolescenți și copii cu greutatea mai mică de 50 kg cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie aplicată o reducere de 25% din doza maximă. Farmacocinetica lacosamidei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Lacosamida trebuie administrată la adolescenți și copii și la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă numai în cazul în care beneficiile terapeutice așteptate sunt anticipate să depășească posibilele riscuri. Doza poate necesita ajustări pe parcursul evaluării cu atenție a evoluției bolii pacientului și a reacțiilor adverse posibile.

Copii și adolescenți

Lacosamida nu este recomandată la copii cu vârsta sub 4 ani în tratamentul crizelor epileptice tonico-clonice primar generalizate și la copii cu vârsta sub 2 ani în tratamentul crizelor epileptice parțiale, deoarece datele privind siguranța și eficacitatea pentru aceste grupe de vârstă sunt limitate.

Doza de încărcare

Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată la copii. Utilizarea unei doze de încărcare nu este recomandată la adolescenți și copii cu greutatea mai mică de 50 kg.

Mod de administrare

Soluția perfuzabilă se administrează într-un interval de 15 până la 60 de minute, de două ori pe zi. Se preferă o durată de perfuzare de cel puțin 30 de minute pentru administrarea unei doze > 200 mg per perfuzie (adică > 400 mg/zi).

Soluția perfuzabilă de lacosamidă poate fi administrată pe cale intravenoasă fără a se dilua suplimentar sau poate fi diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție perfuzabilă Ringer lactat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrio-ventricular (AV) cunoscut de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară și comportament suicidar

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea ca lacosamida să prezinte un risc crescut de apariție a ideației suicidare și a comportamentului suicidar. Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie sfătuiți să ceară ajutor medical în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.8).

Tulburări de ritm cardiac și de conducere cardiacă

În cadrul studiilor clinice cu lacosamidă, s-a observat creșterea intervalului PR dependentă de doză. Lacosamida trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice subiacente, cum sunt pacienții cu tulburări de conducere cardiacă cunoscute sau boli cardiace severe (de exemplu ischemie/infarct miocardic, insuficiență cardiacă, boală cardiacă structurală sau patologii de canal de sodiu cardiac) sau pacienții tratați cu medicamente care afectează conducerea cardiacă, incluzând antiaritmice și medicamente antiepileptice blocante ale canalelor de sodiu (vezi pct. 4.5), precum și la pacienții vârstnici.

La acești pacienți trebuie luată în considerare efectuarea unei ECG înainte de creșterea dozei de lacosamidă peste 400 mg/zi și după ce doza de lacosamidă a fost crescută treptat până la starea de echilibru.

În studiile clinice efectuate cu lacosamidă comparativ cu placebo la pacienți cu epilepsie nu au fost raportate fibrilație atrială sau flutter atrial; totuși, ambele au fost raportate în studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață.

În experiența ulterioară punerii pe piață, a fost raportat bloc AV (incluzând bloc de gradul doi sau de grad mai mare) (vezi pct. 4.3). La pacienții cu afecțiuni proaritmice s-a raportat tahiaritmie ventriculară. În cazuri rare, aceste evenimente au dus la asistolă, stop cardiac și deces la pacienții cu afecțiuni proaritmice subiacente.

Pacienții trebuie să fie informați despre simptomele aritmiei cardiace (de exemplu puls lent, rapid sau neregulat, palpitații, dispnee, stare de confuzie, amețală, leșin). Pacienții trebuie sfătuiți să ceară imediat ajutor medical în cazul apariției acestor simptome.

Amețală

Tratamentul cu lacosamidă a fost asociat cu amețeli, care pot crește riscul de producere a unor traumatisme accidentale sau al căderilor. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să fie atenți până când se familiarizează cu posibilele reacții adverse la medicament (vezi pct. 4.8).

Excipienți

Acest medicament conține 59,8 mg sodiu per flacon, echivalent cu 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Potențial de apariție sau de agravare a crizelor mioclonice

Apariția sau agravarea crizelor mioclonice a fost raportată atât la pacienții adulți, cât și la copiii și adolescenții cu CTCPG, în special în timpul creșterii treptate a dozei. La pacienții cu mai mult de un tip de criză, beneficiul observat privind controlul unui tip de criză trebuie evaluat în raport cu orice

agravare a altui tip de criză.

Potențial de agravare electro-clinică în cazul anumitor sindroame specifice de epilepsie pediatrică

Siguranța și eficiența lacosamidei la copiii și adolescenți cu sindroame de epilepsie în care pot coexista crize focale și generalizate încă nu au fost stabilite.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Lacosamida trebuie administrată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute a fi asociate cu creșterea intervalului PR (incluzând medicamente antiepileptice blocante ale canalelor de sodiu) și la pacienții tratați cu medicamente antiaritmice. Cu toate acestea, analiza de subgrup din studiile clinice efectuate la pacienții la care se administrează concomitent carbamazepină sau lamotrigină nu a identificat o creștere semnificativă a prelungirii intervalului PR.

Datele *in vitro*

În general, datele sugerează că lacosamida are un potențial scăzut de interacțiune medicamentoasă. Studiile *in vitro* arată că enzimele CYP1A2, CYP2B6 și CYP2C9 nu sunt induse și că CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP2E1 nu sunt inhibate de către lacosamidă la concentrațiile plasmatice observate în cadrul studiilor clinice. Un studiu *in vitro* a arătat că lacosamida nu este transportată de către glicoproteina-P în intestin. Datele obținute *in vitro* arată că CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 pot cataliza formarea metabolitului o-desmetil.

Datele *in vivo*

Lacosamida nu inhibă și nici nu induce CYP2C19 și CYP3A4 într-o măsură relevantă clinic. Lacosamida nu afectează aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a midazolamului (metabolizat de către CYP3A4, în cazul administrării dozei de 200 mg lacosamidă de două ori pe zi), dar C_{max} a midazolamului a fost ușor crescută (30%). Lacosamida nu a afectat farmacocinetica omeprazolului (metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4, în cazul administrării dozei de 300 mg lacosamidă de două ori pe zi). Omeprazolul (40 mg o dată pe zi), inhibitor al CYP2C19, nu determină o modificare semnificativă clinic în cazul expunerii la lacosamidă. Astfel, este puțin probabil ca inhibitorii moderați ai CYP2C19 să afecteze expunerea sistemică la lacosamidă într-o măsură relevantă clinic. Se recomandă prudență în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C9 (de exemplu fluconazol) și ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicină), care poate duce la o creștere a expunerii sistemice la lacosamidă. Astfel de interacțiuni nu au fost stabilite *in vivo*, dar sunt posibile pe baza datelor obținute *in vitro*.

Inductorii enzimatici puternici cum sunt rifampicina sau extractul de sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot reduce moderat expunerea sistemică la lacosamidă. Prin urmare, începerea sau terminarea tratamentului cu acești inductori enzimatici trebuie făcută cu precauție.

Medicamente antiepileptice

În studiile de interacțiune medicamentoasă, lacosamida nu a afectat semnificativ concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei și acidului valproic. Concentrațiile plasmatice ale lacosamidei nu au fost afectate de către carbamazepină și acid valproic. Analizele farmacocinetice populaționale la diferite grupe de vârstă au estimat că tratamentul concomitent cu alte epileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, în doze variate), scade expunerea sistemică globală la lacosamidă cu 25% la adulți și 17% la copii și adolescenți.

Contraceptivele orale

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, nu au existat interacțiuni relevante clinic între lacosamidă și contraceptivele orale, etinilestradiol și levonorgestrel. Concentrațiile progesteronului nu

au fost afectate când medicamentele au fost administrat concomitent.

Alte medicamente

Studiile de interacțiune au arătat că lacosamida nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii digoxinei. Nu au existat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între lacosamidă și metformin.

Administrarea concomitentă a warfarinei cu lacosamidă nu are ca rezultat o modificare relevantă clinic în farmacocinetica și farmacodinamia warfarinei.

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice privind interacțiunea dintre lacosamidă și alcoolul etilic, un efect farmacodinamic nu poate fi exclus.

Lacosamida se leagă într-o proporție scăzută de proteinele plasmatică, mai puțin de 15%. Prin urmare, interacțiunile relevante clinic cu alte medicamente, prin legarea competitivă de locusuri proteice, sunt considerate a fi puțin probabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Medicii trebuie să discute despre planificarea familială și metodele contraceptive cu femeile cu potențial fertil care urmează un tratament cu lacosamidă (vezi "Sarcina").

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, administrarea de lacosamidă trebuie reevaluată cu atenție.

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și de medicamente antiepileptice în general

Pentru toate medicamentele antiepileptice s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie, aflate sub tratament, prezintă o prevalență mai mare a malformațiilor, de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care utilizează tratament, a fost observată o creștere a incidenței malformațiilor atunci când a fost folosită politerapia, cu toate acestea, gradul în care tratamentul și/sau boala sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat.

Mai mult, tratamentul antiepileptic eficace nu trebuie întrerupt, deoarece agravarea bolii este atât în detrimentul mamei cât și al fătului.

Riscul legat de lacosamidă

Nu există date adecvate privind utilizarea lacosamidei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat niciun efect teratogen la șobolani sau iepuri, dar toxicitatea embrionară a fost observată la șobolani și iepuri la dozele toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Lacosamida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (dacă beneficiul mamei depășește în mod evident potențialele riscuri pentru făt). Dacă femeia decide că vrea să rămână gravidă, utilizarea acestui medicament trebuie reevaluată cu atenție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lacosamida se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc asupra nou-născuților/sugarilor. Studiile efectuate la animale au arătat că lacosamida se excretă în laptele matern. Ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu lacosamidă.

Fertilitatea

Nu au fost observat reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine ori asupra funcției de reproducere la șobolani, la doze care au produs expuneri plasmatică (ASC) de până la aproximativ de două ori valoarea ASC plasmatică la om, în cazul administrării dozei maxime recomandate la om (DMRO).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lacosamida are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tratamentul cu lacosamidă a fost asociat cu amețeli sau vedere neclară.

Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje potențial periculoase până când nu se vor familiariza cu efectele lacosamidei asupra capacităților lor de a îndeplini astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza analizei tuturor studiilor clinice controlate cu placebo în terapia adjuvantă efectuate la 1308 pacienți cu crize epileptice parțiale, un total de 61,9% din pacienții randomizați la lacosamidă și 35,2% din pacienții randomizați la placebo au raportat cel puțin o reacție adversă. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) în cazul administrării de lacosamidă au fost amețeli, cefalee, greață și diplopie. Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Unele reacții adverse au fost legate de doză și au putut fi ameliorate prin reducerea acesteia. Incidența și severitatea reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC) și gastro-intestinal (GI) a scăzut de obicei în timp. În toate studiile clinice controlate, rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,2% pentru pacienții randomizați la lacosamidă și de 1,6% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacția adversă care a determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu lacosamidă a fost amețea.

Incidența reacțiilor adverse la nivelul SNC, cum sunt amețelile, poate fi mai mare după administrarea unei doze de încărcare.

Pe baza analizei datelor dintr-un studiu clinic de non-inferioritate, în monoterapie, care a comparat lacosamida cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC), cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 10\%$) pentru lacosamidă au fost cefaleea și amețea. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 10,6% pentru pacienții tratați cu lacosamidă și de 15,6% pentru pacienții tratați cu carbamazepină cu eliberare controlată (EC).

Profilul de siguranță al lacosamidei raportat într-un studiu realizat la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste, cu epilepsie generalizată idiopatică, cu crize epileptice tonico-clonice primar generalizate (CTCPG), a coincis cu profilul de siguranță raportat din toate studiile clinice controlate cu placebo în crizele epileptice parțiale. Reacțiile adverse raportate în plus la pacienții cu CTCPG au fost epilepsia mioclonică (2,5% în grupul cu lacosamidă și 0% în grupul cu placebo) și ataxia (3,3% în grupul cu lacosamidă și 0% în grupul cu placebo). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost amețea și somnolența. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu lacosamidă au fost amețea și ideea suicidară. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 9,1% în grupul cu lacosamidă și de 4,1% în grupul cu placebo.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos arată frecvențele reacțiilor adverse care au fost raportate în cadrul tuturor studiilor clinice și în experiența de după punerea pe piață. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				Agranulocitoză ⁽¹⁾

Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament ⁽¹⁾	Reacție la medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ^(1,2)
Tulburări psihice		Depresie Stare de confuzie Insomnie ⁽¹⁾	Agresivitate Agitație ⁽¹⁾ Stare de euforie ⁽¹⁾ Tulburări psihotice ⁽¹⁾ Tentativă de suicid ⁽¹⁾ Ideație suicidară Halucinații ⁽¹⁾	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Cefalee	Crize mioclonice ⁽³⁾ Ataxie Tulburări de echilibru Tulburări de memorie Tulburări cognitive Somnolență Tremor Nistagmus Hipoestezie Dizartrie Tulburări de atenție Parestezie	Sincopă ⁽²⁾ Coordonare anormală Diskinezie	Convulsii
Tulburări oculare	Diplopie	Vedere neclară		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij Tinitus		
Tulburări cardiace			Bloc atrio-ventricular ^(1,2) Bradycardie ^(1,2) Fibrilație atrială ^(1,2) Flutter atrial ^(1,2)	Tahiaritmie ventriculară ⁽¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături Constipație Flatulență Dispepsie Xerostomie Diaree		
Tulburări hepatobiliare			Valori anormale ale testelor funcției hepatice ⁽²⁾ Creștere a valorilor enzimelor hepatice (> 2x LSVN) ⁽¹⁾	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată tranzitorie ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urticarie ⁽¹⁾	Sindrom Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necroliză epidermică toxică ⁽¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Tulburări de mers Astenie Fatigabilitate Iritabilitate Sensație de ebrietate Durere sau senzație de disconfort la locul injectării ⁽⁴⁾ Iritație ⁽⁴⁾	Eritem ⁽⁴⁾	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere Lacerații cutanate Contuzie		

⁽¹⁾ Reacții adverse raportate în experiența de după punerea pe piață.

⁽²⁾ Vezi Descrierea anumitor reacții adverse.

⁽³⁾ Raportate în studiile pentru indicația CTCPG.

⁽⁴⁾ Reacții adverse locale asociate administrării intravenoase.

Descrierea anumitor reacții adverse

Utilizarea lacosamidei este asociată cu o prelungire a intervalului PR dependentă de doză. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc atrioventricular, sincopă, bradicardie). În studiile clinice cu terapie adjuvantă, la pacienții cu epilepsie, rata incidenței reacțiilor adverse raportate de tipul blocurilor AV de gradul unu este mai puțin frecventă, 0,7%, 0%, 0,5% și 0% pentru lacosamidă administrată în doze de 200 mg, 400 mg, 600 mg, respectiv placebo. Nu s-a raportat nici un caz de bloc AV de gradul doi sau mai mare în aceste studii. Totuși, cazuri de bloc AV de gradul doi sau trei asociate tratamentului cu lacosamidă au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În studiul clinic în monoterapie, care a comparat lacosamida cu carbamazepina EC, gradul de creștere a intervalului PR a fost comparabil între lacosamidă și carbamazepină.

În studiile clinice, rata incidenței pentru sincopă, raportată în studiile clinice comasate, din terapia adjuvantă, este mai puțin frecventă și nu diferă între pacienții cu epilepsie (n=944) tratați cu lacosamidă (0,1%) și pacienții cu epilepsie (n=364) cărora li s-a administrat placebo (0,3%). În cadrul studiului clinic în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepina EC, sincopa a fost raportată la 7/444 (1,6%) dintre pacienții tratați cu lacosamidă și la 1/442 (0,2%) dintre pacienții tratați cu carbamazepină EC.

Fibrilația atrială sau flutter-ul atrial nu au fost raportate în cazul studiilor clinice pe termen scurt; cu toate acestea, ambele au fost raportate în studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studii clinice controlate cu placebo la pacienți adulți cu crize epileptice parțiale tratați cu lacosamidă în asociere cu 1 până la 3 alte medicamente antiepileptice au fost observate valori anormale ale testelor hepatice. Creșteri ale ALT $\geq 3 \times$ LSVN au apărut la 0,7% (7/935) dintre pacienții tratați cu lacosamidă și la 0% (0/356) dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacții de hipersensibilitate multiorgan

La pacienții tratați cu unele medicamente antiepileptice au fost raportate reacții de hipersensibilitate multiorgan (cunoscute și sub numele de reacție la medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice, DRESS) . Aceste reacții sunt variabile ca manifestare dar prezintă în mod tipic febră și erupții cutanate tranzitorii și pot fi asociate cu implicarea diferitelor organe și sisteme. Dacă sunt suspectate reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu lacosamidă trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al lacosamidei în studiile clinice controlate cu placebo (255 de pacienți cu vârsta cuprinsă între o lună și 4 ani și 343 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 ani și 17 ani) și studiile clinice deschise (847 de pacienți cu vârsta cuprinsă între o lună și 18 ani) pentru terapia adjuvantă la copiii și adolescenții cu crize epileptice parțiale a corespuns cu profilul de siguranță observat la adulți. Având în vedere că datele disponibile privind adolescenții și copiii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate, lacosamida nu este indicată la acest interval de vârstă.

Reacțiile adverse suplimentare observate la copii și adolescenți au inclus pirexie, rinofaringită, faringită, apetit alimentar scăzut, comportament anormal și letargie. Somnolența a fost raportată mult mai frecvent la copii și adolescenți ($\geq 1/10$) comparativ cu adulții ($\geq 1/100$ la $< 1/10$).

Vârstnici

În studiul clinic, în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepina EC, tipurile de reacții adverse raportate în cazul administrării de lacosamidă la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) par a fi similare cu cele observate la pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani. Cu toate acestea, o incidență crescută (diferență $\geq 5\%$) a reacțiilor adverse precum cădere, diaree și tremor a fost raportată la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții adulți tineri. Cea mai frecventă reacție adversă, de cauză cardiacă, raportată la pacienții vârstnici comparativ cu populația mai tânără, a fost blocul atrio-ventricular de gradul I. Acesta a fost raportat la 4,8% (3/62) din pacienții vârstnici tratați cu lacosamidă, comparativ cu 1,6% (6/382) din pacienții adulți tineri. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse observate la pacienții vârstnici tratați cu lacosamidă a fost de 21,0% (13/62), comparativ cu 9,2% (35/382) la pacienții adulți tineri. Aceste diferențe dintre pacienții vârstnici și adulții mai tineri au fost similare cu cele observate în grupul activ comparator.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele observate după o doză de lacosamidă mai mare decât doza recomandată administrată accidental sau intenționat sunt asociate în principal cu manifestări la nivelul SNC și al sistemul gastro-intestinal.

- Tipurile de reacții adverse experimentate de pacienți expuși la doze de peste 400 mg până la 800 mg nu au fost diferite din punct de vedere clinic de cele observate la pacienții cărora li s-au administrat doze recomandate de lacosamidă.
- Reacțiile raportate după administrarea unei doze mai mari de 800 de mg sunt amețeală, greață, vărsături, convulsii (crize epileptice tonico-clonice generalizate, status epilepticus). Tulburări de conducere cardiacă, șoc și comă, au fost, de asemenea, observate. Au fost raportate decese la

pacienți care au luat o singură doză de lacosamidă mai mare decât doza recomandată, de câteva grame de lacosamidă.

Tratament

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lacosamidă. Tratamentul supradozajului cu lacosamidă trebuie să includă măsuri generale de susținere și poate necesita hemodializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX18.

Mecanismul de acțiune

Substanța activă, lacosamida (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamidă) este un aminoacid funcționalizat.

Mecanismul exact prin care lacosamida își exercită efectul său antiepileptic la om nu a fost încă elucidat complet. Studiile electrofiziologice *in vitro* au arătat că lacosamida crește selectiv inactivarea lentă a canalelor de sodiu voltaj-dependente, determinând stabilizarea membranelor neuronale hiperexcitabile.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate pe o gamă diversă de modele animale, lacosamida acționează împotriva apariției crizelor epileptice parțiale și a crizelor epileptice primar generalizate și întârzie dezvoltarea crizei induse prin stimulare electrică.

În studiile non-clinice, lacosamida administrată în asociere cu levetiracetam, carbamazepină, fenitoină, valproat, lamotrigină, topiramat sau gabapentină a indus efecte anticonvulsivante sinergice sau suplimentare.

Eficacitate și siguranță clinică (crize epileptice parțiale)

Adulți

Monoterapie

Eficacitatea lacosamidei în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu grup paralel, de evaluare a non-inferiorității comparativ cu carbamazepina EC la 886 de pacienți cu epilepsie, nou sau recent diagnosticată, în vârstă de 16 ani și peste. Pacienții trebuiau să prezinte crize epileptice parțiale, neprovocate, cu sau fără generalizare secundară. Pacienții au fost randomizați cu carbamazepină EC sau cu lacosamidă, sub formă de comprimate, într-un raport de 1:1. Stabilirea dozelor s-a bazat pe răspunsul la doză și dozele au variat de la 400 mg la 1200 mg/zi în cazul administrării de carbamazepină EC, și de la 200 mg la 600 mg/zi în cazul administrării de lacosamidă. Durata tratamentului a fost de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul la tratament.

Ratele estimate de absență a convulsiilor la 6 luni au fost 89,8% pentru pacienții tratați cu lacosamidă și de 91,1% pentru pacienții tratați carbamazepină EC utilizând metoda de analiză de supraviețuire Kaplan-Meier. Diferența absolută ajustată dintre tratamente a fost de -1,3% (ÎI 95%: -5,5, 2,8). Ratele de absență a convulsiilor la 12 luni, estimate prin metoda Kaplan-Meier, au fost de 77,8% pentru pacienții tratați cu lacosamidă și de 82,7% pentru pacienții tratați cu carbamazepină EC.

Ratele de absență a convulsiilor la 6 luni la vârstnici de 65 de ani și peste (62 pacienți tratați cu lacosamidă, 57 de pacienți tratați cu carbamazepină EC), au fost similare între cele două grupuri de tratament. De asemenea, ratele au fost similare cu cele observate la populația generală. La vârstnici, doza de întreținere în cazul pacienților tratați cu lacosamidă a fost de 200 mg/zi la 55 de pacienți (88,7%), 400 mg/zi la 6 pacienți (9,7%), iar doza a fost crescută la peste 400 mg/zi la 1 pacient (1,6%).

Trecerea la monoterapie

Eficacitatea și siguranța lacosamidei la trecerea la monoterapie a fost evaluată într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control istoric. În acest studiu, 425 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 16 și 70 de ani, cu crize epileptice parțiale necontrolate ce luau doze stabile de 1 sau 2 medicamente antiepileptice, existente pe piață, au fost randomizați pentru a fi trecuți la monoterapie cu lacosamidă (fie 400 mg/zi fie 300 mg/zi la un raport de 3:1). La pacienții tratați, la care s-a finalizat ajustarea dozei și s-a inițiat întreruperea administrării medicamentelor antiepileptice (284 și respectiv, 99), monoterapia a fost menținută la 71,5% și respectiv, 70,7% dintre pacienți, timp de 57-105 de zile (mediana 71 de zile), pe parcursul perioadei de observație vizate de 70 de zile.

Terapie adjuvantă

Eficacitatea lacosamidei ca terapie adjuvantă la doze recomandate (200 mg/zi, 400 mg/zi, 600 mg/zi) a fost stabilită în 3 studii clinice multicentrice, randomizate, controlate cu placebo, cu o perioadă a tratamentului de întreținere de 12 săptămâni. Deși dozele de lacosamidă 400 mg/zi și 600 mg/zi au demonstrat o eficacitate similară, în cadrul studiilor controlate privind terapia adjuvantă, probabilitatea ca pacienții să tolereze doza de 600 mg/zi a fost mai mică, din cauza reacțiilor adverse raportate la nivelul SNC și gastro-intestinal. Prin urmare, doza de 600 mg/zi nu este recomandată. Doza maximă recomandată este 400 mg/zi. Aceste studii, în care au fost implicați 1308 pacienți cu vârsta medie de 23 ani, cu istoric de crize epileptice parțiale, au fost concepute pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu lacosamidă atunci când este administrat concomitent cu 1 – 3 medicamente antiepileptice, la pacienții cu crize epileptice parțiale necontrolate cu sau fără generalizare secundară. În general, proporția subiecților la care s-a observat o scădere cu 50% a frecvenței crizelor a fost de 23%, 34% și 40% pentru placebo, lacosamidă 200 mg/zi și respectiv lacosamidă 400 mg/zi.

Farmacocinetica și siguranța unei doze unice de încărcare de lacosamidă, administrată intravenos, au fost determinate într-un studiu multicentric, deschis, proiectat pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea inițierii rapide a terapiei cu lacosamidă, utilizând o singură doză de încărcare administrată intravenos (inclusiv 200 mg), urmată de administrarea orală de două ori pe zi (echivalentă cu doza administrată intravenos) ca terapie adjuvantă la subiecți adulți cu vârsta cuprinsă între 16 și 60 de ani, cu crize epileptice parțiale.

Copii și adolescenți

Crizele epileptice parțiale au o fiziopatologie și manifestare clinică similare la copiii cu vârsta peste 2 ani și la adulți. Eficacitatea lacosamidei la copiii cu vârsta de doi ani și mai mari a fost extrapolată din datele provenite de la adolescenții și adulții cu crize convulsive parțiale, pentru care s-a preconizat un răspuns similar, cu condiția stabilirii unor scheme de adaptare a dozelor pediatrice (vezi pct. 4.2) și a fost demonstrată siguranța (vezi pct. 4.8).

Eficacitatea susținută de principul extrapolării menționat mai sus a fost confirmată de un studiu clinic în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Studiul a constatat într-o perioadă introductivă de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de creștere treptată a dozelor de 6 săptămâni. Pacienții eligibili care urmau un tratament cu doze stabile, conținând de la 1 la ≤ 3 medicamente antiepileptice, care continuau să prezinte cel puțin 2 crize epileptice parțiale în timpul perioadei de 4 săptămâni anterioare selecției, cu o fază fără crize epileptice nu mai mare de 21 de zile în perioada de 8 săptămâni anterior intrării în perioada introductivă în studiu, au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo (n=172), fie lacosamidă (n=171).

Administrarea a fost inițiată la o doză de 2 mg/kg/zi la subiecții cu greutatea mai mică de 50 kg sau 100 mg/zi la subiecții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, în 2 prize. În perioada de stabilire treptată a dozelor, dozele de lacosamidă au fost ajustate prin creșteri de 1 sau 2 mg/kg/zi la subiecții cu greutatea mai mică de 50 kg sau de 50 ori 100 mg/zi la subiecții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, la intervale săptămânale, pentru a atinge intervalul de doză țintă pentru perioada de întreținere.

Pentru a intra în perioada de întreținere de 10 săptămâni, subiecții trebuiau să fi atins doza țintă minimă pentru categoria lor de greutate corporală în ultimele 3 zile din perioada de stabilire treptată a dozelor. Subiecții trebuiau să rămână pe doza stabilă de lacosamidă pe toată perioada de întreținere altfel erau retrași și introduși în perioada de reducere graduală în regim orb.

S-a observat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,0003$) și relevantă din punct de vedere clinic a frecvenței crizelor parțiale în intervalul de 28 de zile de la intrarea în studiu și până la începerea perioadei de întreținere între grupul cu lacosamidă și cel cu placebo. Reducerea procentuală față de placebo pe baza analizei de covarianță a fost de 31,72% (ÎI 95%: 16,342, 44,277).

În general, proporția de subiecți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor parțiale în intervalul de 28 de zile de la intrarea în studiu și până la perioada de întreținere a fost de 52,9% la grupul cu lacosamidă, în comparație cu 33,3% la grupul cu placebo.

Calitatea vieții evaluată prin Inventarul de calitate a vieții copiilor și adolescenților a indicat că subiecții din ambele grupuri cu lacosamidă și placebo au avut o calitate a vieții asemănătoare și stabilă privind sănătatea pe toată perioada tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică (crize epileptice tonico-clonice primar generalizate)

Eficacitatea lacosamidei ca terapie adjuvantă la pacienții cu vârsta de 4 ani și mai mult cu epilepsie generalizată idiopatică care prezintă crize tonico-clonice primar generalizate (CTCPG) a fost stabilită într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durata de 24 de săptămâni. Studiul a constat dintr-o perioadă de referință de stabilire a istoricului medical cu durata de 12 săptămâni, o perioadă de referință prospectivă cu durata de 4 săptămâni și o perioadă de tratament cu durata de 24 de săptămâni (care a inclus o perioadă de creștere treptată a dozelor cu durata de 6 săptămâni și o perioadă de întreținere cu durata de 18 săptămâni). Pacienții eligibili, cărora li se administrează o doză stabilă de 1 până la 3 medicamente antiepileptice care au prezentat cel puțin 3 CTCPG documentate în perioada de referință de 16 săptămâni au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra lacosamidă sau placebo (pacienți în setul de analiză complet: lacosamidă $n=118$, placebo $n=121$, dintre care un număr de 8 pacienți din grupa de vârstă ≥ 4 și < 12 ani și 16 pacienți cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani au fost tratați cu lacosamidă, iar un număr de 9 și respectiv 16 pacienți au fost tratați cu placebo).

Doza pacienților a fost crescută treptat până la doza țintă pentru perioada de întreținere, de 12 mg/kg/zi la pacienții cu greutatea sub 30 kg, 8 mg/kg/zi la pacienții cu greutatea între 30 și 50 kg sau 400 mg/zi la pacienții cu greutatea peste 50 kg.

Variabilă de eficacitate Parametru	Placebo N=121	Lacosamidă N=118
Timpul până la a doua CTCPG		
Mediană (zile)	77,0	-
ÎI 95%	49,0, 128,0	-
Lacosamidă - Placebo		
Risc relativ	0,540	
ÎI 95%	0,377, 0,744	
Valoare p	< 0,001	
Absența crizelor		
Estimarea stratificată prin metoda Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
ÎI 95%	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamidă - Placebo		
	14,1	
ÎI 95%	3,2, 25,1	
Valoare p	0,011	

Notă: Pentru grupul cu lacosamidă, timpul mediat până la a doua CTCPG nu a putut fi estimat prin metoda Kaplan-Meier deoarece > 50% din pacienți nu au prezentat o a doua CTCPG până în ziua 166.

Constatări în sub-grupul de copii și adolescenți au coincis cu rezultatele obținute la populația generală pentru criteriile finale de evaluare principal, secundar și alte criterii finale de evaluare a eficacității.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare intravenoasă, C_{max} este atinsă la sfârșitul perfuziei. Concentrația plasmatică crește proporțional cu doza după administrarea orală (100 – 800 mg) și intravenoasă (50 – 300 mg).

Distributie

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,6 l/kg. Lacosamida se leagă de proteinele plasmatică în proporție mai mică de 15%.

Metabolizare

95% din doză se excretă în urină sub formă de lacosamidă și metaboliții săi. Metabolismul lacosamidei nu a fost complet caracterizat.

Principalii compuși excretați în urină sunt lacosamidă, în formă nemodificată (aproximativ 40% din doză) și metabolitul său o-desmetil, mai puțin de 30%.

O fracțiune de metaboliți polari considerați a fi derivați serinici reprezintă aproximativ 20% din cantitatea de medicament excretată în urină, dar a fost detectată doar în cantități mici (0-2%) în plasma umană a unor subiecți. Cantități reduse (0,5-2%) de metaboliți suplimentari au fost detectate în urină. Datele *in vitro* arată că CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 sunt capabile să catalizeze formarea metabolitului o-desmetil, însă principala izoenzimă responsabilă nu a fost confirmată *in vivo*. Nu s-a observat nicio diferență relevantă din punct de vedere clinic privind expunerea la lacosamidă atunci când a fost efectuată comparația farmacocineticii sale în prezența metabolizatorilor rapizi (MR sau metabolizatori rapizi cu CYP2C19 funcțional) și a metabolizatorilor lenți (ML sau metabolizatori lenți fără CYP2C19 funcțional). În plus, un studiu privind interacțiunile cu omeprazolul (inhibitor al CYP2C19) a demonstrat lipsa unor variații relevante clinic ale concentrațiilor plasmatică de lacosamidă, ceea ce arată că importanța acestei căi de metabolizare este minoră. Concentrația plasmatică a o-desmetil-lacosamidă este de aproximativ 15% din concentrația plasmatică a lacosamidei. Acest metabolit principal nu are activitate farmacologică cunoscută.

Eliminare

Lacosamida se elimină în principal din circulația sistemică prin excreție renală și prin metabolizare. În urma administrării orale și intravenoase de lacosamidă marcată radioactiv, aproximativ 95% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în urină și mai puțin de 0,5% în materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică al lacosamidei este de aproximativ 13 ore. Farmacocinetica este proporțională cu doza și constantă în timp, cu o variabilitate intra- și inter-individuală scăzută. În urma administrării în două prize zilnice, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse după o perioadă de 3 zile. Concentrația plasmatică crește cu un factor de acumulare de aproximativ 2.

O doză unică de încărcare de 200 mg determină concentrații plasmatică la starea de echilibru comparabile cu administrarea orală a 100 mg de două ori pe zi.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sexul

Studiile clinice arată că sexul nu are o influență semnificativă din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatică ale lacosamidei.

Insuficiența renală

ASC pentru lacosamidă a crescut cu aproximativ 30% la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată și cu 60% în cazul celor cu insuficiență renală severă și al pacienților cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă, comparativ cu subiecții sănătoși, la care C_{max} nu a fost modificată.

Lacosamida este eliminată eficient din plasmă cu ajutorul hemodializei. În urma unui tratament de 4 ore de hemodializă, ASC pentru lacosamidă scade cu aproximativ 50%. Prin urmare, se recomandă administrarea unor doze suplimentare după hemodializă (vezi pct. 4.2). Expunerea la metabolitul o-

desmetil a fost de câteva ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă. În absența hemodializei, la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, valorile au fost crescute și au continuat să crească pe parcursul celor 24 ore de prelevare. Nu se cunoaște dacă creșterea expunerii la metabolit a pacienților cu boală renală în stadiu terminal poate duce la apariția reacțiilor adverse, deoarece nu a fost identificată activitatea farmacologică a metabolitului.

Insuficiența hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) au avut concentrații plasmatiche ale lacosamidei mai mari (cu aproximativ 50% mai mari decât ASC_{norm}). Expunerea mai mare a fost determinată parțial de funcția renală redusă la subiecții studiați. Scăderea clearance-ului non-renal la pacienții din studiu a fost estimată a determina o creștere de 20% a ASC pentru lacosamidă. Farmacocinetica lacosamidei nu a fost evaluată în insuficiența hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Vârstnici (vârsta peste 65 ani)

Într-un studiu efectuat la subiecții vârstnici, bărbați și femei, incluzând 4 pacienți cu vârsta de peste 75 de ani, ASC a crescut cu aproximativ 30% și respectiv 50% comparativ cu bărbații tineri. Aceasta a fost determinată parțial de greutatea corporală redusă. Diferența de greutate corporală standardizată este 26% și respectiv 23%. De asemenea, a fost observată o variabilitate crescută la expunere. Clearance-ul renal al lacosamidei a fost doar ușor diminuat la pacienții vârstnici din acest studiu. În general, o reducere a dozei nu se consideră a fi necesară, cu excepția cazului când este indicată din cauza insuficienței renale (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Profilul farmacocineticii lacosamidei la copii și adolescenți a fost stabilit într-o analiză farmacocinetică populațională cu ajutorul datelor colectate despre concentrația plasmatică provenind din șase studii clinice randomizate, controlate cu placebo și cinci studii deschise efectuate la 1655 de adulți, copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între o lună și 17 ani. Trei dintre aceste studii au fost realizate la adulți, 7 la copii și adolescenți și unul la o populație mixtă. Dozele de lacosamidă administrate au fost cuprinse între 2 și 17,8 mg/kg/zi într-o administrare de două ori pe zi, fără a se depăși 600 mg/zi.

Clearance-ul plasmatic uzual a fost estimat la 0,46 l/oră, 0,81 l/oră, 1,03 l/oră și 1,34 l/oră pentru copiii cu greutatea de 10 kg, 20 kg, 30 kg și, respectiv, 50 kg. Prin comparație, clearance-ul plasmatic a fost estimat la 1,74 l/oră la adulți (70 kg greutate corporală).

Analiza de farmacocinetică populațională utilizând probe farmacocinetice colectate în studiul pentru indicația CTCPG a arătat o expunere similară la pacienții cu CTCPG și pacienții cu crize epileptice parțiale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate, concentrațiile plasmatiche obținute ale lacosamidei au fost similare sau doar puțin mai mari comparativ cu cele observate la pacienți, ceea ce explică faptul că marjele pentru expunerea la om sunt reduse sau nu au putut fi stabilite.

Un studiu de siguranță farmacologică cu lacosamidă administrată intravenos, la câinii anesteziați, a arătat o prelungire a intervalului PR și a duratei complexului QRS și scăderea tensiunii arteriale, cel mai probabil din cauza unei acțiuni inhibitorii cardiace. Aceste modificări tranzitorii au debutat la valori similare ale concentrațiilor plasmatiche cu cele obținute la om după doza clinică maximă recomandată. La câinii anesteziați și maimuțele *Cynomolgus*, la doze administrate intravenos de 15-60 mg/kg, a fost observată încetinirea conducerii atrio-ventriculare, bloc atrio-ventricular și disociere atrio-ventriculară.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani au fost observate modificări hepatice ușoare, reversibile, începând de la expuneri de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea clinică. Aceste modificări au inclus creșterea masei organului, hipertrofia hepatocitelor, creșteri ale concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice și creșteri ale colesterolului total și trigliceridelor. În afară de hipertrofia hepatocitelor, nu au fost observate alte modificări histopatologice.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și a celei de dezvoltare efectuate la rozătoare și iepuri, nu au fost observate efecte teratogene cu excepția unei creșteri a numărului de pui născuți morți sau de decese ale puilor în perioada perinatală și reducerea ușoară a numărului de pui născuți vii dintr-un cuib și a greutateii corporale a acestora, la doze toxice materne la șobolani corespunzătoare unui nivel de expunere sistemic similar expunerii clinice așteptate. Întrucât nivelurile crescute de expunere nu au putut fi testate la animale din cauza toxicității maternale, datele sunt insuficiente pentru a caracteriza pe deplin potențialul embrio-fetotoxic și teratogen al lacosamidei.

Studiile efectuate la șobolani au arătat că lacosamida și/sau metaboliții săi traversează ușor bariera placentară. La șobolani și câinii tineri, tipurile de toxicitate nu diferă calitativ de cele observate la animalele adulte. La șobolani tineri, s-a observat o greutate corporală scăzută la nivelurile de expunere sistemică similare cu expunerea clinică preconizată. La câinii tineri, semnele clinice tranzitorii și asociate cu doza la nivelul SNC au început să fie observate la nivelurile de expunere sistemică mai mici decât expunerea clinică preconizată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Clorură de sodiu
Acid clorhidric 0,86% (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 48 ore la temperaturi de până la 25°C pentru medicamentul amestecat cu solvenții menționați la pct. 6.6 și păstrat în flacoane din sticlă sau pungi din PVC.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2° și 8°C, cu excepția situațiilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră, tip I, închis cu dop din cauciuc clorobutlic de culoare gri, acoperit cu film fluorotec și cu capsă din aluminiu cu disc detașabil din plastic.

Cutii cu 1 flacon a 20 ml, 5 flacoane a câte 20 ml și 10 flacoane a câte 20 ml, poziționate în ambalaj de tip tăviță.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția care prezintă particule materiale în suspensie sau modificare a culorii nu trebuie utilizată. Acest medicament este destinat unei singure utilizări, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată.

Orice cantitate de medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Lacosamidă Fresenius Kabi 10 mg/ml soluție perfuzabilă este compatibil din punct de vedere fizic și stabil din punct de vedere chimic atunci când a fost diluat cu solvenții de mai jos, timp de cel puțin 48 de ore și păstrat în flacoane din sticlă sau pungi din PVC la temperaturi de până la 25°C.

Solvenți:

soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

soluție perfuzabilă Ringer lactat

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14564/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022