

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KANILAD 50 mg comprimate filmate
KANILAD 100 mg comprimate filmate
KANILAD 150 mg comprimate filmate
KANILAD 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lacosamidă 50 mg.
Fiecare comprimat filmat conține lacosamidă 100 mg.
Fiecare comprimat filmat conține lacosamidă 150 mg.
Fiecare comprimat filmat conține lacosamidă 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

KANILAD 50 mg sunt comprimate filmate, ovale, de culoare roz, marcate cu 'I73' pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunea medie a comprimatelor filmate este de 10,4 x 4,9 mm.

KANILAD 100 mg sunt comprimate filmate, ovale, de culoare galben închis, marcate cu 'I74' pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunea medie a comprimatelor filmate este de 13,0 x 6,0 mm.

KANILAD 150 mg sunt comprimate filmate, ovale, de culoare galben-roz, marcate cu 'I75' pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunea medie a comprimatelor filmate este de 15,0 x 7,0 mm.

KANILAD 200 mg sunt comprimate filmate, ovale, de culoare albastră, marcate cu 'I76' pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunea medie a comprimatelor filmate este de 16,5 x 7,7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KANILAD este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani cu epilepsie.

KANILAD este indicat ca terapie adjuvantă:

- în tratamentul crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani cu epilepsie.
- în tratamentul crizelor 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

Lacosamida trebuie administrată de două ori pe zi (de obicei, o dată dimineața și o dată seara).

Dacă a uitat o doză, pacientul trebuie instruit să ia doza uitată imediat, și apoi să ia următoarea doză de lacosamidă la ora obișnuită programată. Dacă pacientul observă că a uitat administrarea unei doze și mai sunt 6 ore până la următoarea doză, acesta trebuie instruit să aștepte să ia următoarea doză de lacosamidă la ora obișnuită programată.

Pacienții nu trebuie să ia doză dublă.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți

În următorul tabel sunt prezentate pe scurt dozele recomandate pentru adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și pentru adulți. Mai multe detalii sunt furnizate în tabelul de mai jos.

	<i>Monoterapie</i>	<i>Terapie adjuvantă</i>
Doza pentru inițierea tratamentului	100 mg/zi sau 200 mg/zi	100 mg/zi
Doză unică de încărcare (dacă este cazul)	200 mg	200 mg
Stabilire treptată a dozei (pași incrementali)	50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) la intervale săptămânale	50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) la intervale săptămânale
Doza maximă recomandată	până la 600 mg/zi	până la 400 mg/zi

Monoterapie (în tratamentul crizelor convulsive parțiale)

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

Tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat cu doza de 100 mg de două ori pe 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 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 parțiale sau în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate)

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 50 mg de două ori pe zi, și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 100 mg de două ori pe 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 400 mg (200 mg de două ori pe zi).

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

Tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat și cu o singură doză de încărcare de 200 mg, urmată, la aproximativ 12 ore, de o doză de întreținere 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 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 episoade acute, cum este status epilepticus.

Întreruperea tratamentului

În concordanță cu practicile clinice actuale, dacă tratamentul cu lacosamidă trebuie oprit, se recomandă ca acesta să fie întrerupt gradat (de exemplu, se reduce doza zilnică cu câte 200 mg/săptămână).

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

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 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 adolescenți și copii 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 treptată a dozei (> 200 mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție.

La adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult sau la pacienții adulți cu insuficiență renală severă ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/minut) sau la pacienții 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 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 % din doza maximă. 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 a acumulării de metabolit (fără activitate farmacologică cunoscută).

Insuficiență hepatică

Se recomandă o doză maximă de 300 mg /zi la adolescenți și copiii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și la pacienții 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 adolescenții și adulții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, poate fi avută în vedere doza de încărcare de 200 mg, dar creșterea treptată a dozei (> 200 mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție. Pe baza datelor despre adulți, la copiii și adolescenții cu o greutate 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 în timp, pe măsura observării cu atenție a pacientului în ceea ce privește evoluția bolii și reacțiile adverse posibile.

Copii și adolescenți

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

greutate și doză.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult

Schema terapeutică la adolescenții și copiii cu greutatea de 50 kg sau mai mult este identică celei recomandate la adulți (vezi mai sus).

Copiii (începând cu vârsta de 4 ani) și adolescenți cu greutatea mai mică de 50 kg

Doza este stabilită pe baza greutății corporale. Prin urmare, este recomandat să se inițieze tratamentul cu formă farmaceutică sirop și să se facă trecerea la comprimate, dacă se dorește.

Monoterapie (în tratamentul crizelor convulsive parțiale)

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

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

În următorul tabel sunt prezentate pe scurt dozele recomandate în monoterapie la copiii și adolescenții cu greutatea mai mică de 50 kg.

Doza pentru inițierea tratamentului	2 mg/kg/zi
Doză unică de încărcare	Nerecomandată
Stabilire treptată a dozei (pași incrementali)	2 mg/kg/zi în fiecare săptămână
Doza maximă recomandată la pacienții < 40 kg	până la 12 mg/kg/zi
Doza maximă recomandată la pacienții ≥ 40 kg până la < 50 kg	până la 10 mg/kg/zi

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

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 2 mg/kg/zi, care trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 4 mg/kg/zi după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 2 mg/kg/zi la intervale de o săptămână. În general, doza trebuie să fie ajustată până când se obține răspunsul optim. La copiii cu greutatea mai mică de 20 kg, din cauza unui clearance crescut comparativ cu adulții, se recomandă o doză maximă de 12 mg/kg/zi. La copiii cu greutatea cuprinsă între 20 kg și 30 kg, se recomandă o doză maximă de 10 mg/kg/zi, iar la copiii cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg, se recomandă o doză maximă de 8 mg/kg/zi, deși în studiile deschise (vezi pct. 4.8 și 5.2), a fost utilizată o doză de până la 12 mg/kg/zi la un număr mic din grupul acestor copii.

În următorul tabel sunt prezentate pe scurt dozele recomandate în terapia adjuvantă la copiii și adolescenții cu greutatea mai mică de 50 kg.

Doza pentru inițierea tratamentului	2 mg/kg/zi
Doză unică de încărcare	Nerecomandată
Stabilire treptată a dozei (pași incrementali)	2 mg/kg/zi în fiecare săptămână
Doza maximă recomandată la pacienții < 20 kg	până la 12 mg/kg/zi
Doza maximă recomandată la pacienții ≥ 20 kg până la < 30 kg	până la 10 mg/kg/zi
Doza maximă recomandată la pacienții ≥ 30 kg până la < 50 kg	până la 8 mg/kg/zi

Doza de încărcare

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

Copiii cu vârsta sub 4 ani

Siguranța și eficiența lacosamidei la copiii cu vârsta sub 4 ani încă nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de lacosamidă sunt administrate pe cale orală. Lacosamida poate fi administrată cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1. Bloc atrio-ventricular (AV) diagnosticat, 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 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).

Ritm cardiac și de conducere cardiacă

În cadrul studiilor clinice cu lacosamidă, s-a observat prelungirea intervalului PR, dependentă de doză. Lacosamida trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice preexistente, cum sunt pacienții cu tulburări de conducere cardiacă diagnosticate sau boală cardiacă severă (de exemplu ischemie miocardică/infarct miocardic, insuficiență cardiacă, boală cardiacă structurală sau patologii de canal cardiac de sodiu) 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 la peste 400 mg/zi, iar apoi doza de lacosamidă va fi crescută treptat, până la atingerea stării de echilibru.

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienții 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, s-a raportat bloc AV (incluzând bloc de gradul al doilea sau de grad mai mare). La pacienții cu afecțiuni proaritmice s-a raportat tahiaritmie ventriculară. În cazuri rare, la pacienții cu afecțiuni proaritmice preexistente aceste evenimente au dus la asistolă, stop cardiac și deces.

Pacienții trebuie să fie informați care sunt simptomele de aritmie cardiacă (de exemplu puls slab, rapid sau neregulat, palpitații, dificultate la respirație, senzație de amețelă, leșin). Pacienții trebuie sfătuiți să ceară imediat ajutor medical în cazul apariției acestor simptome.

Amețelă

Tratamentul cu lacosamidă a fost asociat cu amețeli, care pot crește riscul de producere a unor traumatisme accidentale sau al căderilor. Prin urmare, pacientul trebuie sfătuit să fie atent până când se va familiariza cu potențialele efecte ale medicamentului (vezi pct. 4.8).

Potențial de apariție sau de agravare a crizelor mioclonice

Apariția sau agravarea crizelor mioclonice au fost raportate atât la pacienții adulți, cât și la copii și adolescenți cu CTCPG, în special în timpul creșterii treptate a dozei. La pacienții cu mai mult de un tip de crize, beneficiul observat privind controlul unui tip de crize trebuie evaluat în raport cu orice agravare a altui tip de crize.

Potențial de agravare electro-clinică în anumite sindroame specifice de epilepsie pediatrică

Siguranța și eficiența lacosamidei la copiii și adolescenții cu sindroame epileptice 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 se asocia cu prelungirea intervalului PR (incluzând medicamente antiepileptice blocante ale canalelor de sodiu) și la pacienții tratați cu antiaritmice clasa I. 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 inhibitate 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 a afectat aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a midazolam (200 mg lacosamidă, administrată de două ori pe zi, metabolizată de către CYP3A4), dar C_{max} a midazolam a fost ușor crescută (30%). Lacosamida nu a afectat farmacocinetica omeprazolului (300 mg lacosamidă administrată de două ori pe zi, metabolizată de către CYP2C19 și CYP3A4). Omeprazolul (40 mg o dată pe zi), inhibitor al CYP2C19, nu a determinat 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), ce 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 acidul valproic.

Analizele farmacocinetice populaționale la diferite grupe de vârstă au estimat că tratamentul concomitent cu alte medicamente antiepileptice, 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.

Contraceptive 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 administrate concomitent.

Altele

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 în proporție redusă de proteinele plasmatică, mai puțin de 15%. Prin urmare, interacțiunile relevante clinic cu alte medicamente, prin legarea competitivă de locusurile proteice sunt considerate a fi puțin probabile.

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul indus de epilepsie și 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 tratate, a fost observată o creștere a malformațiilor atunci când a fost utilizată politerapia, cu toate că 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 în detrimentul atât al mamei, cât și al fătului.

Riscul indus 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 ale fătului). 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 s-au observat reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine ori asupra reproducerii la șobolani, la doze care au produs expuneri plasmatică (ASC) de până la aproximativ de două ori ASC plasmatică la om, la doza maximă recomandată 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 și să nu 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 convulsive 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 lacosamidei au fost amețeli, cefalee, greață și diplopie.

Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Unele reacții adverse au fost dependente de doză și au putut fi ameliorate prin reducerea dozelor. 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 dozei 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 cefalee și amețeli. 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 carbamazepina cu eliberare controlată (EC).

Profilul de siguranță al lacosamidei raportat într-un studiu realizat la pacienți cu vârsta de 4 ani și mai mult cu epilepsie generalizată idiopatică cu crize tonico-clonice primar generalizate (CTCPG) a coincis cu profilul de siguranță raportat din toate studiile clinice controlate cu placebo în crizele parțiale. Reacțiile adverse raportate în plus la pacienții cu CTCPG au fost epilepsia mioclonică (2,5% în grupul de tratament cu lacosamidă și 0% în grupul cu administrare de placebo) și ataxia (3,3% în grupul de tratament cu lacosamidă și 0% în grupul cu administrare de 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 de tratament cu lacosamidă și de 4,1% în grupul cu administrare de 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date 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 însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ^(1,2)

Tulburări psihice		Depresie Stare de confuzie Insomnie ⁽¹⁾	Agresivitate ⁽¹⁾ Agitație ⁽¹⁾ Stare de euforie ⁽¹⁾ Tulburări psihotice ⁽¹⁾ Tentativă de suicid ⁽¹⁾ Ideație suicidară ⁽¹⁾ Halucinații ⁽¹⁾	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee	Crize mioclonice ⁽³⁾ Tulburări de echilibru Tulburări de memorie Tulburări cognitive Somnolență Tremor Nistagmus Hipoestezie Dizartrie Tulburare de atenție Parestezie	Sincopă ⁽²⁾ Coordonare anormală Diskinezie	Convulsii ⁽³⁾
Tulburări oculare	Diplopie	Vedere neclară		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij Tinitus		
Tulburări cardiace			Bloc atrio- ventricular ^(1,2) Bradicardie ^(1,2) Fibrilație atrială ^(1,2) Flutter atrial ^(1,2)	Tahiaritmie ventriculară ⁽¹⁾
Tulburări gastro- intestinale	Greață	Vărsături Constipație Flatulență Dispepsie Xerostomie Diaree		
Tulburări hepato- biliare			Valori anormale ale testelor hepatice ⁽²⁾ Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (> 2x LSN) ⁽¹⁾	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Eruptions cutanate ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urticarie ⁽¹⁾	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) ⁽¹⁾ Necroliză epidermică toxică ⁽¹⁾
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Tulburări de mers Astenie Fatigabilitate Iritabilitate Senzatie de ebrietate		
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..

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 atrio-ventricular, sincopă, bradicardie).

În studiile clinice din terapia adjuvantă, la pacienții cu epilepsie, rata incidenței reacțiilor adverse raportate, de tipul blocurilor AV de grad întâi, 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 niciun caz de bloc AV de grad doi sau mai mare în aceste studii. Totuși, cazuri de bloc AV de grad doi sau trei asociate tratamentului cu lacosamidă au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În studiu clinic în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepină EC, gradul de prelungire a intervalului PR a fost comparabil între lacosamidă și carbamazepină.

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 cu eliberare controlată, 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; totuși ambele au fost raportate în studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață.

Modificări ale testelor de laborator

În studii clinice controlate cu placebo, la pacienți adulți cu crize convulsive parțiale tratați cu lacosamidă în asociere cu alte 1-3 medicamente antiepileptice au fost observate tulburări ale funcției hepatice. Creșteri ale valorilor serice ale ALT $\geq 3x$ LSN 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

Reacții de hipersensibilitate multiorgan (de asemenea, cunoscute sub numele de reacție la

medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice, DRESS) au fost raportate la pacienți tratați cu unele medicamente antiepileptice. Aceste reacții sunt variabile ca manifestări, 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 controlate cu placebo (vezi detaliile studiilor la pct. 5.1) și în cele deschise (n=408) pentru terapia adjuvantă la copiii cu vârste mai mari de 4 ani cu crize parțiale a coincis cu profilul de siguranță observat la adulți, deși frecvența unor reacții adverse (sommolență, vărsături și convulsii) a crescut și au fost raportate reacții adverse suplimentare (rinofaringită, pirexie, faringită, apetit scăzut, letargie și comportament anormal) la copii și adolescenți: rinofaringită (15,7%), vărsături (14,7%), sommolență (14,0%), amețală (13,5%), pirexie (13,0%), convulsii (7,8%), apetit scăzut (5,9%), faringită (4,7%), letargie (2,7%) și comportament anormal (1,7%).

În total, 67,8% dintre pacienții randomizați la lacosamidă și 58,1% dintre pacienții randomizați la placebo au raportat cel puțin 1 reacție adversă.

Funcțiile comportamentală, de cogniție și emoțională au fost măsurate prin intermediul chestionarelor Achenbach CBCL și BRIEF, care au fost aplicate la intrarea în studiu și pe tot parcursul studiilor, și a fost în principal stabilă pe parcursul studiilor.

Vârstnici

În studiul clinic, în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepină 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 mai tineri au fost similare cu cele observate în grupul de tratament cu comparator cu substanță activă.

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 un supradozaj cu lacosamidă administrată accidental sau intenționat sunt asociate în principal cu simptome la nivel SNC și sistemul gastro-intestinal.

- Tipurile de reacții adverse prezentate 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 dozele recomandate de lacosamidă.
- Reacțiile raportate după ingestia unei doze mai mari de 800 de mg sunt amețală, greață, vărsături, convulsii (convulsii 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 ingerat o singură supradoză acută de câteva grame de lacosamidă.

Abordare terapeutică

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, lacosamidă (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamidă) este un aminoacid funcțional.

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 la modele animale, lacosamida protejează împotriva apariției crizelor convulsive parțiale și a crizelor convulsive primar generalizate și întârzie dezvoltarea crizei prin stimulare electrică.

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

Eficacitate și siguranță clinică (crize parțiale)

Populația adultă

Monoterapie

Eficacitatea lacosamidei în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu grup paralel, cu comparare de tip non-inferioritate a carbamazepinei cu eliberare controlată (EC), la 886 de pacienți cu epilepsie, nou sau recent diagnosticată, cu vârsta de 16 ani și peste. Pacienții trebuiau să prezinte crize convulsive, parțiale, neprovocate, cu sau fără generalizare secundară. Pacienții au fost randomizați la carbamazepină EC sau la lacosamidă sub formă de comprimate, într-un raport de 1: 1. Schemele terapeutice s-au bazat pe răspunsul la doză și au variat de la 400 mg la 1200 mg/zi în cazul administrării de carbamazepină cu eliberare controlată, 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 de 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% (95% ÎI: -5,5, 2,8). Ratele estimate Kaplan-Meier la 12 luni fără convulsii 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 cu vârsta 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%).

Conversia la monoterapie

Eficacitatea și siguranța lacosamidei în cazul conversiei la monoterapie a fost evaluată într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, istoric-controlat. În acest studiu, 425 de pacienți cu

vârsta cuprinsă între 16 și 70 de ani, cu crize convulsive parțiale necontrolate, cu terapie stabilizată cu 1 sau 2 medicamente antiepileptice existente pe piață, au fost randomizați pentru a fi convertiți la monoterapia cu lacosamidă (fie 400 mg/zi sau 300 mg/zi la un raport de 3: 1). La pacienții tratați, care au finalizat stabilirea treptată a dozei și au început 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 (în medie 71 de zile), pe parcursul perioadei de observație semnalate 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 cu placebo, 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.

Astfel, 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 convulsive parțiale, au fost concepute pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu lacosamidă, atunci când este administrat în asociere cu 1 – 3 medicamente antiepileptice, la pacienții cu crize convulsive parțiale necontrolate, cu sau fără generalizare secundară. În general, s-a observat o scădere cu 50% a frecvenței crizelor convulsive la 23%, 34% și respectiv 40% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, lacosamidă 200 mg/zi și, respectiv, lacosamidă 400 mg/zi.

Copii și adolescenți

Crizele convulsive parțiale au o expresie clinică similară la copiii cu vârsta începând de la 4 ani și la adulți. Eficiența lacosamidei la copiii cu vârsta începând de la 4 ani a fost extrapolată din datele despre adolescenții și adulții cu crize convulsive parțiale, pentru care s-a preconizat un răspuns similar, cu condiția să fie stabilite adaptările 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 în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Studiul a constat într-o perioadă de intrare în studiu de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de stabilire treptată a dozelor de 6 săptămâni. Pacienții eligibili tratați cu o schemă terapeutică cu doze stabile, conținând de la 1 la ≤ 3 medicamente antiepileptice, care au prezentat totuși cel puțin 2 crize convulsive parțiale în timpul perioadei de 4 săptămâni anterioare selecției, cu o fază fără crize convulsive nu mai mare de 21 de zile în perioada de 8 săptămâni anterioară includerii în perioada de intrare în studiu, au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo (n=172), fie lacosamidă (n=171).

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

Pentru a fi eligibili la intrarea în perioada de menținere 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 menținere, 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 convulsive parțiale în intervalul de 28 de zile de la intrarea în studiu și până la perioada de menținere între grupul de tratament cu lacosamidă și cel cu administrare de 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 convulsive parțiale în intervalul de 28 de zile de la intrarea în studiu și până la perioada de menținere a fost de 52,9% la grupul de tratament cu lacosamidă, în comparație cu 33,3% la grupul cu administrare de placebo.

Calitatea vieții evaluată prin Inventarul de calitate a vieții copiilor și adolescenților a indicat că

subiecții din ambele grupuri cu administrare de lacosamidă și placebo au avut o calitate a vieții, din punct de vedere al sănătății, asemănătoare și stabilă, pe toată perioada tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică (crize 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 multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durata de 24 de săptămâni. Studiul a constat dintr-o perioadă inițială de stabilire a istoricului medical cu durata de 12 săptămâni, o perioadă inițială prospectivă cu durata de 4 săptămâni și o perioadă de 15 tratament cu durata de 24 de săptămâni (care a inclus o perioadă de stabilire treptată a dozei cu durata de 6 săptămâni și o perioadă de întreținere cu durata de 18 săptămâni). Pacienții eligibili, cărora li se administra o terapie cu doze stabile din 1 până la 3 medicamente antiepileptice, care au prezentat cel puțin 3 CTCPG documentate în perioada inițială combinată cu durata de 16 săptămâni au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra lacosamidă sau placebo (pacienții din 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 la un număr de 9 și, respectiv, 16 pacienți s-a administrat 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.

Criterii de evaluare a eficacității	Placebo N=121	Lacosamidă N=118
Parametru		
Timpul până la următoarea CTCPG		
Mediană (zile)	77.0	-
Î 95%	49.0, 128.0	-
Lacosamidă – Placebo		
Risc relativ	0.540	
Î 95%	0.377, 0.774	
Valoare p	< 0.001	
Fără convulsii		
Stratificare Kaplan-Meier estimată (%)	17.2	31.3
Î 95%	10.4, 24.0	22.8, 39.9
Lacosamidă – Placebo		
Î 95%	3.2, 25.1	
Valoare p	0.011	

Notă: Pentru grupul de tratament cu lacosamidă, timpul median 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.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lacosamida se absoarbe rapid și complet după administrarea pe cale orală. Biodisponibilitatea după administrarea orală a comprimatelor de lacosamidă este de aproximativ 100%. În urma administrării pe cale orală, concentrația plasmatică a lacosamidei în formă nemodificată crește rapid și atinge C_{max} în aproximativ 0,5 până la 4 ore după administrare. Alimentele nu afectează rata și gradul absorbției.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,6 l/kg. Lacosamida se leagă de proteinele plasmaticе în procent de sub 15%.

Metabolizare

95% din doză se excretă în urină ca lacosamidă și metaboliții săi. Metabolizarea lacosamidei nu a fost complet caracterizată.

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

O fracție polară considerată a fi derivați serinici reprezintă aproximativ 20% din cantitatea de medicament din urină, dar a fost detectată doar în cantități mici (0-2%) în plasma umană a unor subiecți. Cantități reduse (0,5-2%) ale metaboliților suplimentari au fost detectate în urină.

Datele *in vitro* arată că CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 sunt capabile să catalizeze formarea metabolitului O-desmetil, însă izoenzima care contribuie în principal 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 în cazul metabolizatorilor rapizi (MR sau metabolizatori rapizi cu CYP2C19 funcțional) și metabolizatorilor lenți (ML sau metabolizatori lenți fără CYP2C19 funcțional). În plus, un studiu de interacțiune cu omeprazol (inhibitor al CYP2C19) a demonstrat lipsa unor modificări relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatică ale lacosamidei, 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 o activitate farmacologică cunoscută.

Eliminare

Lacosamida se elimină din circulația sistemică în principal 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 a lacosamidei este de aproximativ 13 ore. Farmacocinetica este proporțională cu doza și constantă în timp, cu o variabilitate scăzută intra- și inter-subiecți. 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.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

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

Insuficiență 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 modificat.

Lacosamida este eliminată eficient din plasmă cu ajutorul hemodializei. După 4 ore de hemodializă, ASC pentru lacosamidă scade cu aproximativ 50%. Prin urmare, se recomandă administrarea suplimentară de doze 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 creșterea incidenței 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 plasmatică ale lacosamidei mai mari (cu aproximativ 50% mai mari decât ASC_{norm}). Expunerea mai mare a fost determinată parțial de funcția renală redusă a subiecților din studiu. Scăderea clearance-ului non-renal la pacienții din studiu a fost estimată a determina o creștere de 20% al 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 cu 50%, comparativ cu bărbații tineri. Această creștere este 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 despre concentrația plasmatică dispersată obținută într-un studiu randomizat, controlat cu placebo și trei studii deschise efectuate la 414 copii cu epilepsie, cu vârsta între 6 luni-17 ani. Dozele de lacosamidă administrate au fost cuprinse între 2 și 17,8 mg/kg/zi administrate de două ori pe zi, cu maxim 600 mg/zi pentru copiii cu greutatea de 50 kg sau mai mult.

Clearance-ul plasmatic uzual a fost estimat la 1,40 l/oră, 1,32 l/oră și 1,86 l/oră pentru copiii cu greutatea de 20 kg, 30 kg și, respectiv, 50 kg. Prin comparație, clearance-ul plasmatic a fost estimat la 1,92 l/oră la pacienții adulți (70 kg greutate corporală).

Analiza de farmacocinetică populațională utilizând probe farmacocinetice obținute dintr-o recoltare restrânsă în studiul pentru indicația CTCPG a arătat o expunere similară la pacienții cu CTCPG și pacienții cu crize parțiale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate, concentrațiile plasmatică ale lacosamidei obținute au fost similare sau doar puțin mai mari comparativ cu cele observate la pacienți, ceea ce determină un prag scăzut pentru expunerea la om.

Un studiu de siguranță farmacologică cu lacosamidă administrată intravenos la câinii aneștiați a arătat o prelungire a intervalului PR și o creștere a duratei complexului QRS și scăderea tensiunii arteriale, cel mai probabil din cauza acțiunii inhibitorii la nivel cardiac.

La câinii aneștiați 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 de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani au fost observate modificări hepatice ușoare, reversibile, începând la expuneri de aproximativ 3 ori 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 iepure, nu au fost observate efecte teratogene, cu excepția creșterii numărului de pui născuți morți sau de decese ale puilor în perioada perinatală și reducerea ușoară a seriilor de pui în viață și a greutății corporale a puilor, care au fost observate la șobolani la doze toxice materne, corespunzătoare unui nivel de expunere sistemic similar expunerii clinice așteptate. Atâta timp cât nivele crescute de expunere nu au putut fi testate din cauza toxicității, datele sunt insuficiente pentru a caracteriza complet potențialul embrio-fetotoxic și teratogen al lacosamidei.

Studiile efectuate la șobolani au arătat că lacosamida și/sau metabolizii 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 sistemice similare cu expunerea clinică preconizată. La câinii tineri, semnele clinice la nivelul SNC tranzitorii și asociate cu doza au început să fie observate la nivelurile de expunere sistemice situate sub expunerea clinică preconizată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Crospovidonă (tip A)
Hidroxiopropilceluloză
Dioxid de silicon coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Alcool polivinilic,
Dioxid de titan (E171),
Macrogol (3350),
Talc

Indigotină (E132) (comprimatele de 50 mg și 200 mg)
Oxid roșu de fer (E172) (comprimatele de 50 mg și 150 mg)
Oxid negru de fer (E172) (comprimatele de 50 mg și 150 mg)
Oxid galben de fer (E172) (comprimatele de 100 mg și 150 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVdC/Al.

KANILAD este disponibil în cutii cu 7, 14, 28, 56 și 168 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street,
3011 Limassol
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14585/2022/01-05

14586/2022/01-05
14587/2022/01-05
14588/2022/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2018

Reînnoirea autorizației: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022