

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lacosamidă TEVA 50 mg comprimate filmate
Lacosamidă TEVA 100 mg comprimate filmate
Lacosamidă TEVA 150 mg comprimate filmate
Lacosamidă TEVA 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

100 mg: Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E 110) 0,02 mg
150 mg: Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E 110) 0,29 mg
200 mg: Fiecare comprimat filmat conține roșu Ponceau 4R (E 124) 0,11 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

50 mg: comprimate filmate de culoare roz, ovale, biconvexe, inscripționate pe o parte cu '50' și nemarcate pe cealaltă parte. Dimensiuni: aproximativ 9,7 x 4,3 mm.
100 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, biconvexe, inscripționate pe o parte cu '100' și nemarcate pe cealaltă parte. Dimensiuni: aproximativ 12,1 x 5,4 mm.
150 mg: comprimate filmate de culoare portocalie, ovale, biconvexe, inscripționate pe o parte cu '150' și nemarcate pe cealaltă parte. Dimensiuni: aproximativ 14,0 x 6,6 mm.
200 mg: comprimate filmate de culoare albastră, ovale, biconvexe, inscripționate pe o parte cu '200' și nemarcate pe cealaltă parte. Dimensiuni: aproximativ 15,6 x 7,8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Lacosamidă Teva 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 generalizate primare 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). Lacosamidă poate fi administrată cu sau fără alimente.

Dacă a uitat o doză, pacientul trebuie instruit să ia doza uitată imediat, și apoi să ia următoarea doză de lacosamid la ora obișnuită programată. Dacă pacientul observă doza uitată la 6 ore până la următoarea doză, acesta trebuie instruit să aștepte să ia următoarea doză de lacosamid la ora obișnuită programată. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă.

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau peste și adulți

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

	Monoterapie	Terapie adjuvantă
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
Titrare (trepte de creștere a dozei)	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 parțiale)

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

Tratamentul cu lacosamid poate fi inițiat și 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 generalizate primare)

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 50 mg de două ori pe zi, care 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 lacosamid 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 generalizate primare)

Tratamentul cu lacosamid 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). Ajustările ulterioare ale dozei trebuie efectuate în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, astfel cum este menționat

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 de apariție a aritmiilor cardiace grave și a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8). Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată în afecțiunile acute, cum este status epilepticus.

Întreruperea tratamentului

În concordanță cu practicile clinice actuale, dacă trebuie întrerupt tratamentul cu lacosamid, 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 beneficiului/riscului clinic și dacă este necesar, tratamentul cu lacosamid trebuie întrerupt.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Nu este necesară reducerea dozelor în cazul pacienților vârstnici. La pacienții vârstnici trebuie luat în considerare clearance-ul renal scăzut asociat cu creșterea valorilor ariei de sub curba concentrației plasmatice în timp (ASC) (vezi următorul paragraf 'Insuficiență renală' și pct. 5.2). Există date clinice limitate privind utilizarea la pacienții vârstnici cu epilepsie, 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/min). La adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau peste 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 adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau peste sau la pacienți adulți cu insuficiență renală severă ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal se recomandă o doză maximă de 250 mg/zi, iar creșterea 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/min) și la cei cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă o reducere de 25% a dozei maxime recomandate. La toți pacienții care necesită hemodializă, se recomandă un supliment de până la 50% din doza zilnică divizată, imediat după încheierea ședinței de hemodializă. Tratamentul pacienților 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 peste și la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Creșterea dozelor la acești pacienți trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare insuficiența renală coexistentă. La adolescenții și adulții cu greutatea de 50 kg sau peste, poate fi avută în vedere doza de încărcare de 200 mg, dar creșterea ulterioară a dozei (> 200 mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție. Pe baza datelor provenite de la adulți, în cazul copiilor și adolescenților 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 lacosamidului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Lacosamid trebuie administrat la adolescenți și copii și la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă numai în cazul în care se anticipează că beneficiile terapeutice așteptate vor depăși riscurile posibile. Poate fi necesar să ajustați doza în timp ce monitorizați cu atenție activitatea bolii și potențialele reacții adverse ale pacientului.

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 peste

Dozele la adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau peste sunt aceleași ca la adulți (vezi mai sus).

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

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

Monoterapie (în tratamentul crizelor parțiale)

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. 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 monoterapia la copiii și adolescenții cu greutatea mai mică de 50 kg.

Doza pentru inițierea tratamentului	2 mg/kg/zi
Doză unică de încărcare	Nerecomandată
Titrare (trepte de creștere a dozei)	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 generalizate primare)

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. Doza trebuie ajustată treptat 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) s-a utilizat o doză de până la 12 mg/kg/zi la un număr mic dintre acești 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
Titrare (trepte de creștere a dozei)	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 eficacitatea lacosamidului la copiii cu vârsta sub 4 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de lacosamid se administrează pe cale orală.

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. O metaanaliză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, a evidențiat de asemenea un risc ușor crescut de apariție a ideatei suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut de apariție a ideatei suicidare și comportamentului suicidar în cazul administrării de lacosamid.

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 îngrijitorii acestora) trebuie sfătuiți să se adreseze medicului pentru recomandări în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.8).

Tulburări de ritm cardiac și de conducere

În cadrul studiilor clinice cu lacosamid s-a observat creșterea intervalului PR dependentă de doză. Lacosamid trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice subiacente, cum sunt pacienții cu tulburări de conducere cardiacă cunoscute sau cu boli cardiace severe (de exemplu ischemie/infarct miocardic(ă), 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 lacosamid peste 400 mg/zi, iar apoi doza de lacosamid se crește treptat până la starea de echilibru.

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat lacosamid 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, aceste evenimente au dus la asistolă, stop cardiac și deces la pacienții cu afecțiuni proaritmice subiacente.

Pacienții trebuie să fie informați care sunt simptomele de aritmie cardiacă (de exemplu puls slab, rapid sau neregulat, palpitații, lipsă de aer, senzație de amețală, leșin). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului pentru recomandări în cazul apariției acestor simptome.

Amețală

Tratamentul cu lacosamid a fost asociat cu amețeli, care pot crește incidența traumatismelor accidentale sau căderilor. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți până când se vor 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 cazul anumitor sindroame specifice de epilepsie pediatrică

Siguranța și eficacitatea lacosamidului la copiii și adolescenții cu sindroame epileptice în care pot coexista crize focale și generalizate nu au fost încă stabilite.

100 mg și 150 mg

Acest medicament conține galben amurg FCF (E110) care poate cauza reacții alergice.

200 mg

Acest medicament conține roșu Ponceau 4R (E124) care poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Lacosamid trebuie administrat 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. Cu toate acestea, analiza pe subgrupuri din studiile clinice nu a identificat o creștere semnificativă a prelungirii intervalului PR la pacienții cărora li s-a administrat concomitent carbamazepină sau lamotigină.

Datele *in vitro*

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

Datele *in vivo*

Lacosamid nu inhibă și nici nu induce CYP2C19 și CYP3A4 într-o măsură relevantă clinic. Lacosamid nu a influențat valoarea ASC a midazolamului (200 mg lacosamid, administrat de două ori pe zi, metabolizat de către CYP3A4), dar C_{max} a midazolamului a fost ușor crescută (30%). Lacosamid nu a afectat farmacocinetica omeprazolului (300 mg lacosamid administrat de două ori pe zi, metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4).

Omeprazolul (40 mg o dată pe zi), inhibitor al CYP2C19, nu a determinat o modificare semnificativă clinic a expunerii la lacosamid. Astfel, este puțin probabil ca inhibitorii moderați ai CYP2C19 să afecteze expunerea sistemică la lacosamid 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 determina o creștere a expunerii sistemice la lacosamid. 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 sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot reduce moderat expunerea sistemică la lacosamid. Prin urmare, începerea sau terminarea tratamentului cu acești inductori enzimatici trebuie realizată cu prudență.

Medicamente antiepileptice

În studiile privind interacțiunile, lacosamid nu a afectat semnificativ concentrațiile plasmatiche ale carbamazepinei și acidului valproic. Concentrațiile plasmatiche ale lacosamidului 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 totală la lacosamid cu 25% în cazul adulților și cu 17% la copii și adolescenți.

Contraceptivele orale

Într-un studiu privind interacțiunile medicamentoase, nu au existat interacțiuni relevante clinic între

lacosamid și contraceptivele orale etinilestradiol și levonorgestrel. Concentrațiile progesteronului nu au fost afectate când medicamentele au fost administrate concomitent.

Altele

Studiile privind interacțiunile au demonstrat că lacosamid nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii digoxinei. Nu au existat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între lacosamid și metformin.

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

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

Lacosamid se leagă în proporție scăzută, mai mică de 15%, de proteinele plasmatică. Așadar, interacțiunile relevante clinic cu alte medicamente prin concurența pentru situsurile de legare ale proteinelor plasmatică sunt considerate improbabile.

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul asociat cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general

Pentru toate medicamentele antiepileptice, s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prezintă o prevalență a malformațiilor de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% de la nivelul populației generale. La nivelul populației tratate s-a observat o creștere a malformațiilor în asociere cu politerapia, cu toate că nu s-a elucidat în ce măsură sunt responsabile de acest fapt tratamentul și/sau boala.

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

Riscul asociat cu lacosamid

Nu există date adecvate privind utilizarea lacosamidului la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat niciun efect teratogen la șobolani sau iepuri, dar s-a observat apariția toxicității embrionare la șobolani și iepuri în cazul administrării de doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Lacosamid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (dacă beneficiul pentru mamă 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 lacosamid se excretă în laptele matern la om. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Studiile efectuate la animale au arătat că lacosamid se excretă în laptele matern. Ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu lacosamid.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine ori asupra reproducerii la șobolani, la doze care au determinat expuneri plasmatică (ASC) de până la aproximativ 2 ori valoarea ASC plasmatică la om cu doza maximă recomandată la om (DMRO).

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

Lacosamid are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tratamentul cu lacosamid 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 lacosamid asupra capacităților lor de a îndeplini astfel de activități.

4.7 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% dintre pacienții randomizați la lacosamid și 35,2% dintre pacienții randomizați la placebo au raportat cel puțin o reacție adversă. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) în cazul administrării lacosamid au fost amețelile, cefaleea, greața și diplopia. Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Unele reacții adverse au fost corelate cu doza și au putut fi ameliorate prin reducerea dozei. Incidența și severitatea reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC) și gastro-intestinal (GI) a scăzut de obicei în timp.

În toate aceste studii clinice controlate, rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,2% pentru pacienții randomizați la lacosamid și de 1,6% pentru pacienții randomizați la placebo. Reacția adversă care a determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu lacosamid a fost amețeala.

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 evaluare a non-inferiorității la administrarea în monoterapie, care a comparat lacosamidul cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC), cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 10\%$) pentru lacosamid au fost cefaleea și amețelile. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 10,6% pentru pacienții tratați cu lacosamid și de 15,6% pentru pacienții tratați cu carbamazepină 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 generalizate primare (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 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 amețeala și somnolența. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu lacosamidă au fost amețeala și ideeația suicidală. 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 studiilor clinice și din 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.

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic				Agranulocitoză ⁽¹⁾
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament ⁽¹⁾	Reacție medicamentoasă însoțită de 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	Amețeli Cefalee	Crize mioclonice ⁽³⁾ Ataxie Tulburări de echilibru Tulburări de memorie Tulburări cognitive Somnolență Tremor Nistagmus Hipoestezie Dizartrie Tulburare 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) 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⁾ Creșterea enzimelor hepatice (> 2x LSVN) ⁽¹⁾	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupții cutanate tranzitorii ⁽¹⁾	Angioedem ⁽¹⁾ Urticarie ⁽¹⁾	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) ⁽¹⁾ Necroliza 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 Senzație de ebrietate		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere Laceratii cutanate Contuzie		

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

⁽²⁾ Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate.

⁽³⁾ Raportate în studiile CTCPG.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Utilizarea lacosamid este asociată cu o creștere 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 privind administrarea ca terapie adjuvantă la pacienții cu epilepsie, incidența cazurilor raportate de bloc AV de gradul unu este mai puțin frecventă, de 0,7%, 0%, 0,5% și 0% pentru lacosamid administrat în doză 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 lacosamid au fost raportate în experiența de după punerea pe piață. În studiul clinic privind utilizarea în monoterapie, care a comparat lacosamid cu carbamazepina EC, gradul de creștere a intervalului PR a fost comparabil între lacosamid și carbamazepină.

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

Nu au existat cazuri raportate de fibrilație atrială sau flutter atrial în studiile clinice derulate 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 studiile clinice placebo-controlate cu lacosamid la pacienți adulți cu crize convulsive parțiale au fost observate valori anormale ale rezultatelor testelor hepatice la pacienții care administrau concomitent 1 până la 3 alte medicamente antiepileptice. Creșteri ale ALT $\geq 3 \times$ LSVN au apărut la 0,7% (7/935) dintre pacienții tratați cu lacosamid și la 0% (0/356) dintre pacienții care au primit placebo.

Reacții de hipersensibilitate multiorgan

La pacienți tratați cu unele medicamente antiepileptice au fost raportate reacții de hipersensibilitate multiorgan (denumite și reacție medicamentoasă însoțită de eozinofilie și simptome sistemice, DRESS). Aceste reacții sunt variabile ca manifestare, dar se prezintă în mod tipic cu febră și erupții cutanate tranzitorii și pot fi asociate cu implicarea diferitelor organe și sisteme. Dacă sunt suspectate reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu lacosamid trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al lacosamidului din studiile controlate cu placebo (vezi detaliile studiilor la pct. 5.1) și din studiile cu design deschis (n=408) privind administrarea ca terapie adjuvantă la copii cu vârste începând de la 4 ani a corespuns cu profilul de siguranță observat la adulți, deși frecvența unor reacții

adverse (somnolență, vărsături și convulsii) a fost crescută și au fost raportate reacții adverse suplimentare (rinofaringită, pirexie, faringită, apetit alimentar scăzut, letargie și comportament anormal) la copii și adolescenți: rinofaringită (15,7%), vărsături (14,7%), somnolență (14,0%), amețeală (13,5%), pirexie (13,0%), convulsii (7,8%), apetit alimentar scăzut (5,9%), faringită (4,7%), letargie (2,7%) și comportament anormal (1,7%).

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

Funcțiile comportamentală, cognitivă și emoțională au fost evaluate prin intermediul chestionarelor Achenbach CBCL și BRIEF, aplicate la momentul înrolării și pe întreaga durată a studiilor, și au fost în general stabile pe parcursul derulării studiilor.

Vârstnici

În studiul clinic privind utilizarea în monoterapie care a comparat lacosamidul cu carbamazepina EC, tipurile de reacții adverse raportate în cazul administrării de lacosamid 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 de $\geq 5\%$) a evenimentelor adverse precum cădere, diaree și tremor a fost raportată la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții adulți mai tineri. Cea mai frecventă reacție adversă, de natură cardiacă, raportată la pacienții vârstnici comparativ cu populația adultă mai tânără, a fost blocul AV de gradul întâi. Acesta a fost raportat în asociere cu lacosamid la 4,8% (3/62) dintre pacienții vârstnici, comparativ cu 1,6% (6/382) dintre pacienții adulți mai tineri. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse asociate cu lacosamid a fost de 21,0% (13/62) la pacienții vârstnici comparativ cu 9,2% (35/382) la pacienții adulți mai tineri. Aceste diferențe dintre pacienții vârstnici și pacienții adulți mai tineri au fost similare cu cele observate în grupul cu comparator activ.

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

4.8 Supradozaj

Simptome

Simptomele observate după o supradoză de lacosamid administrată accidental sau intenționat implică în principal SNC și sistemul gastro-intestinal.

- Tipurile de reacții adverse manifestate de pacienții expuși la doze de peste 400 mg până la 800 mg nu au fost diferite din punct de vedere clinic de cele înregistrate la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de lacosamid.
- Reacțiile raportate după ingestia unei doze mai mari de 800 mg sunt amețeală, greață, vărsături, convulsii (convulsii tonico-clonice generalizate, status epilepticus). Au fost, de asemenea, observate tulburări de conducere cardiacă, șoc și comă. Au fost raportate decese la pacienți care au luat o singură supradoză acută de câteva grame de lacosamid.

Tratament

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lacosamid. Tratamentul supradozajului cu lacosamid 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, lacosamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamidă) este un aminoacid funcționalizat.

Mecanismul exact prin care lacosamid își exercită efectul său antiepileptic la om nu a fost încă elucidat complet. Studiile electrofiziologice *in vitro* au arătat că lacosamid 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, lacosamid a prevenit apariția crizelor parțiale și a crizelor primare generalizate și a întârziat dezvoltarea crizei induse prin stimulare electrică.

În studiile non-clinice, lacosamid administrat în asociere cu levetiracetam, carbamazepină, fenitoină, valproat, lamotrigină, topiramă sau gabapentină a indus efecte anticonvulsivante sinergice sau adiționale.

Eficacitate și siguranță clinică (crize parțiale)

Populația adultă

Monoterapie

Eficacitatea lacosamid 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 se prezinte cu crize convulsive parțiale neprovocate, cu sau fără generalizare secundară. Pacienții au fost randomizați la carbamazepină EC sau la lacosamid, sub formă de comprimate, într-un raport de 1:1. Dozele s-au bazat pe relația doză-răspuns și 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 lacosamid. 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 lacosamid și de 91,1% pentru pacienții tratați carbamazepină EC, utilizând metoda Kaplan-Meier de analiză supraviețuirii. Diferența absolută ajustată dintre tratamente a fost de -1,3% (Î 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 lacosamid și de 82,7% pentru pacienții tratați cu carbamazepină EC.

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

Conversia la monoterapie

Eficacitatea și siguranța lacosamidului la conversia 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 convulsive parțiale necontrolate, care urmau tratament în doze stabile cu 1 sau 2 medicamente antiepileptice existente pe piață, au fost randomizați pentru conversia la tratamentul cu lacosamid în monoterapie (fie 400 mg/zi, fie 300 mg/zi, în raport de 3 la 1). La pacienții tratați care au finalizat schema de titrare și au început discontinuarea medicamentelor antiepileptice (284 și respectiv, 99), tratamentul în monoterapie a fost menținut la 71,5 % și respectiv, 70,7 % dintre pacienți, timp de 57-105 de zile (interval median de 71 de zile), pe parcursul perioadei de observație vizate de 70 de zile.

Terapie adjuvantă

Eficacitatea lacosamid ca terapie adjuvantă la dozele recomandate (200 mg/zi, 400 mg/zi) a fost stabilită în 3 studii clinice multicentrice, randomizate, controlate cu placebo, cu o perioadă a tratamentului de

întreținere de 12 săptămâni. Doza de 600 mg/zi s-a dovedit, de asemenea, eficace, în cadrul studiilor controlate privind terapia adjuvantă, deși eficacitatea acesteia a fost similară cu a dozei de 400 mg/zi, iar probabilitatea ca pacienții să tolereze doza de 600 mg/zi a fost mai mică, din cauza reacțiilor adverse de la nivelul SNC și al sistemului gastro-intestinal. Prin urmare, doza de 600 mg/zi nu este recomandată. Doza maximă recomandată este de 400 mg/zi. Aceste studii, în care au fost incluși 1.308 pacienți cu istoric de crize convulsive parțiale de 23 de ani, în medie, au fost concepute pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu lacosamid, atunci când este administrat concomitent cu 1-3 medicamente antiepileptice, la pacienții cu crize convulsive 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, lacosamid 200 mg/zi și, respectiv, lacosamid 400 mg/zi.

Farmacocinetica și siguranța unei doze unice de încărcare de lacosamid, administrat intravenos, au fost determinate într-un studiu multicentric, deschis, proiectat pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea inițierii rapide a lacosamidului 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 convulsive parțiale.

Copii și adolescenți

Crizele convulsive parțiale au o expresie clinică similară la copiii cu vârste începând de la 4 ani și la adulți. Eficiența lacosamid la copiii cu vârsta de 4 ani și peste 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 în baza principiului extrapolării menționat mai sus a fost confirmată de un studiu în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Studiul a constat într-o perioadă introductivă de 8 săptămâni, urmată de o perioadă de ajustare treptată a dozelor de 6 săptămâni. Pacienții eligibili care urmau un tratament în doze stabile cu 1 până la ≤ 3 medicamente antiepileptice, care continuau să prezinte cel puțin 2 crize convulsive parțiale în perioada de 4 săptămâni anterioare selecției, cu un interval fără crize convulsive de cel mult 21 de zile în perioada de 8 săptămâni anterioară intrării în perioada introductivă a studiului, au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo (n=172), fie lacosamid (n=171).

Administrarea a fost inițiată la o doză de 2 mg/kg și 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 ajustare a dozelor, dozele de lacosamid au fost crescute în trepte 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 peste, la intervale săptămânale, pentru a se obține intervalul dozelor terapeutice pentru perioada de întreținere.

Pentru a intra în perioada de întreținere de 10 săptămâni, trebuia ca subiecții să fi ajuns la doza terapeutică minimă pentru categoria lor de greutate corporală în ultimele 3 zile din perioada de ajustare a dozelor. Subiecții urmau să rămână pe doza stabilă de lacosamid pe toată perioada de întreținere sau erau retrași și intrau 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 până la începerea perioadei de întreținere în grupul cu lacosamid față de 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 până la începerea perioadei de întreținere a fost de 52,9% în grupul cu lacosamid, comparativ cu 33,3% în grupul cu placebo.

Calitatea vieții evaluată prin Inventarul Calității Vieții copiilor și adolescenților a indicat că subiecții din ambele grupuri, cu lacosamid și cu placebo, au avut o calitate a vieții corelate stării de sănătate similară și stabilă pe întreaga perioadă a tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică (crize tonico-clonice generalizate primare)

Eficacitatea lacosamidei ca terapie adjuvantă la pacienții cu vârsta de 4 ani și mai mult cu epilepsie generalizată idiopatică care prezintă crize tonico-clonice generalizate primare (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 tratament cu durata de 24 de săptămâni (care a inclus o perioadă de titrare cu durata de 6 săptămâni și o perioadă de întreținere cu durata de 18 săptămâni). Pacienții eligibili, ecăroră li se administrează o doză stabilă de 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 setul de analiză complet: lacosamidă n=118, placebo n=121, dintre care un număr de 8 pacienți dn grupa de vârstă ≥ 4 și < 12 ani și 16 pacienți cu vârstă ≥ 12 și < 18 ani au fost tratați cu LCM, 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	-
Î 95 %	49,0, 128,0	-
Lacosamidă – Placebo		
Risc relativ	0,540	
Î 95 %	0,377, 0,774	
Valoare p	< 0,001	
Absența crizelor		
Estimare stratificată prin metoda Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
Î 95 %	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamidă – Placebo		
Î 95 %	14,1	
Valoare p	3,2, 25,1	
	0,011	

Notă: Pentru grupul cu lacosamidă, timpul medial 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

Lacosamid se absoarbe rapid și complet după administrarea pe cale orală. Biodisponibilitatea după administrarea orală a comprimatelor de lacosamid este de aproximativ 100%. În urma administrării pe cale orală, concentrația plasmatică a lacosamidului în formă nemodificată crește rapid și atinge C_{max} la 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. Lacosamid se leagă în proporție mai mică de 15% de proteinele plasmatic.

Metabolizare

O proporție de 95% din doză se excretă în urină ca lacosamid și metaboliți. Metabolismul lacosamidului nu a fost complet caracterizat.

Principalii compuși excretați în urină sunt lacosamid 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 a reprezentat aproximativ 20% din cantitatea excretată în urină, dar aceasta 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 nici o diferență relevantă clinic în ceea ce privește expunerea la lacosamid atunci când s-a comparat farmacocinetica acestuia la metabolizatorii rapizi (MR cu CYP2C19 funcțional) și la metabolizatorii lenți (ML fără CYP2C19 funcțional). În plus, un studiu privind interacțiunile cu omeprazolul (inhibitor al CYP2C19) a demonstrat că nu există niciun fel de variații relevante clinic ale concentrațiilor plasmatice ale lacosamidului, ceea ce arată că importanța acestei căi de metabolizare este minoră. Concentrația plasmatică a O-desmetil-lacosamid este de aproximativ 15% din concentrația plasmatică a lacosamidului. Acest metabolit principal nu are activitate farmacologică cunoscută.

Eliminare

Lacosamid se elimină din circulația sistemică preponderent prin excreție renală și prin biotransformare. În urma administrării orale și intravenoase de lacosamid marcat radioactiv, aproximativ 95% din radioactivitatea administrată a fost recuperată din urină și mai puțin de 0,5% din materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică a lacosamid 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 plasmatice 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 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 relevă că sexul nu are o influență semnificativă din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale lacosamidului.

Insuficiența renală

Valoarea ASC pentru lacosamid 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 s-a modificat. Lacosamid este eliminat eficient din plasmă cu ajutorul hemodializei. După 4 ore de hemodializă, ASC pentru lacosamid scade cu aproximativ 50%. Prin urmare, se recomandă suplimentarea dozelor 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 determina reacții adverse, deoarece nu a fost identificată activitatea farmacologică a metabolitului.

Insuficiența hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) au avut concentrații plasmatice mai mari de lacosamid (valori ASC_{norm} cu aproximativ 50% mai mari). Expunerea mai mare s-a datorat parțial unei funcții renale reduse la subiecții studiați. Scăderea clearance-ului non-renal la pacienții din studiu a fost estimată a determina o creștere de 20% a ASC pentru lacosamid. Farmacocinetica lacosamidului nu a fost evaluată în insuficiența hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Vârstnici (vârsta peste 65 ani)

Într-un studiu efectuat la subiecți vârstnici, bărbați și femei, inclusiv 4 pacienți cu vârsta de peste 75 de ani, ASC a crescut cu aproximativ 30% și respectiv 50% comparativ cu bărbații tineri.

Aceasta se datorează parțial greutatei corporale mai reduse. Diferența de greutate corporală standardizată este 26% și respectiv 23%. De asemenea, a fost observată o variabilitate crescută a expunerii. Clearance-ul renal al lacosamidului a fost doar ușor diminuat la pacienții vârstnici din acest studiu.

În general, nu se consideră necesară reducerea dozei, cu excepția cazurilor în care este indicată din cauza insuficienței renale (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al lacosamidului la copii și adolescenți a fost stabilit într-o analiză farmacocinetică populațională pe baza datelor extensive privind concentrația plasmatică obținute într-un studiu randomizat, controlat cu placebo și trei studii deschise efectuate la 414 copii cu epilepsie, cu vârsta între 6 luni și 17 ani. Dozele de lacosamid administrate în prize de două ori pe zi au fost cuprinse între 2 și 17,8 mg/kg/zi, până la doze maxime de 600 mg/zi pentru copiii cu greutatea de 50 kg sau peste. Clearance-ul plasmatic tipic a fost estimat la 1,04 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 adulți (70 kg greutate corporală).

Analiza de farmacocinetică populațională utilizând probe farmacocinetice obținute printr-o recoltare restrânsă în studiul 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 plasmatice ale lacosamidului obținute au fost similare sau doar puțin mai mari comparativ cu cele observate la pacienți, ceea ce înseamnă că marjele pentru expunerea la om sunt reduse sau non-existente.

Un studiu de siguranță farmacologică cu lacosamid administrat intravenos la câini anesteziați a evidențiat o creștere temporară a intervalului PR și a duratei complexului QRS și scăderi ale tensiunii arteriale cel mai probabil din cauza unei activități cardiodepresive. Aceste modificări tranzitorii au apărut în aceleași intervale de concentrație plasmatică ca cele obținute după administrarea clinică a dozei maxime recomandate. 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, au fost observate modificări hepatice ușoare reversibile la șobolani, 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 privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării efectuate pe rozătoare și iepuri, nu au fost observate efecte teratogene, cu excepția unei creșteri a numărului de pui născuți morți sau a numărului de decese ale puilor în perioada perinatală și unei reduceri ușoare a dimensiunii puilor născuți vii și a greutății corporale a puilor, la doze maternotoxice la șobolani corespunzătoare unui nivel de expunere sistemic similar expunerii clinice așteptate. Întrucât nivelurile crescute de expunere nu au putut fi testate din cauza toxicității materne, datele sunt insuficiente pentru a caracteriza pe deplin potențialul embrio-fetotoxic și teratogen al lacosamidului.

Studiile efectuate la șobolani au arătat că lacosamidul și/sau metaboliții săi străbat 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

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

Hidroxipropilceluloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Crospovidonă (tip A)

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

50 mg:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

100 mg:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Galben de chinolină (E104)
Galben amurg lac de aluminiu FCF (E110)

150 mg:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Galben amurg lac de aluminiu FCF (E110)

200 mg:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Albastru strălucitor FCF lac de aluminiu (E133)
Roșu coșenilă A lac de aluminiu (E124)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere / blistere perforate din PVC-PVdC/Al pentru eliberarea câte unei unități dozate.

Blistere / blistere perforate din OPA-Al/PVC/Al pentru eliberarea câte unei unități dozate.

Mărimea ambalajului: 14, 14x1, 56, 56x1, 60x1, 98, 112, 168, 168x1, 200 și 210 comprimate filmate

Flacoane din PEĪD cu sistem de închidere securizat pentru copii conținând 60, 100 și 200 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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Domnița Ruxandra nr.12, parter, sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14611/2022/01-25
14612/2022/01-25
14613/2022/01-25
14614/2022/01-25

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022