



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LACOSAMIDE DOC 50 mg compresse rivestite con film
LACOSAMIDE DOC 100 mg compresse rivestite con film
LACOSAMIDE DOC 150 mg compresse rivestite con film
LACOSAMIDE DOC 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

100 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

150 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

200 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

Eccipienti con effetti noti:

100 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,02 mg di Giallo Tramonto FCF (E110)
150 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,29 mg di Giallo Tramonto FCF (E110)
200 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,11 mg di Ponceau 4R (E124)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

50 mg: Compresse rivestite con film, di colore rosa, ovali, biconvesse, con la scritta "50" impressa su un lato e piana sull'altro lato. Dimensioni approssimative di 4,3 x 9,7 mm.

100 mg: Compresse rivestite con film, di colore giallo, ovali, biconvesse, con la scritta "100" impressa su un lato e piana sull'altro lato. Dimensioni approssimative di 5,4 x 12,1 mm.

150 mg: Compresse rivestite con film, di colore arancione, ovali, biconvesse, con la scritta "150" impressa su un lato e piana sull'altro lato. Dimensioni approssimative di 6,6 x 14,0 mm.

200 mg: Compresse rivestite con film, di colore blu, ovali, biconvesse, con la scritta "200" impressa su un lato e piana sull'altro lato. Dimensioni approssimative di 7,8 x 15,6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LACOSAMIDE DOC è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.

LACOSAMIDE DOC è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno (di solito una volta al mattino ed una volta alla sera).

Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

Nel caso in cui si salti una dose, il paziente deve essere istruito ad assumere immediatamente la dose dimenticata ed assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Se il paziente si rende conto

della dose dimenticata a meno di 6 ore da quella successiva, egli deve essere istruito ad attendere fino al consueto orario programmato per la dose di lacosamide successiva. I pazienti non devono assumere una doppia dose.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e adulti

La tabella seguente riassume la dose raccomandata per gli adolescenti e per i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e per gli adulti. Ulteriori dettagli sono riportati nella tabella seguente.

	Monoterapia	Terapia aggiuntiva
Dose iniziale	100 mg/die o 200 mg/die	100 mg/die
Dose di carico singola (se applicabile)	200 mg	200 mg
Titolazione (incremento della dose)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali
Dose massima raccomandata	fino a 600 mg/die	fino a 400 mg/die

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.

Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno in base alla valutazione della parte del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati.

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità, fino ad una dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg due volte al giorno (600 mg/die). In pazienti che hanno raggiunto una dose superiore a 400 mg/die e che necessitano di un ulteriore medicinale antiepilettico, si deve seguire la posologia sottostante che è raccomandata per la terapia aggiuntiva.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità, fino ad una dose massima raccomandata di 400 mg/die (200 mg due volte al giorno).

Inizio del trattamento con lacosamide con una dose di carico (monoterapia iniziale o conversione alla monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)

Il trattamento con lacosamide può anche essere iniziato con una singola dose di carico di 200 mg, seguita, approssimativamente 12 ore più tardi, da una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Successivi aggiustamenti della dose devono essere effettuati in base alla risposta alla tollerabilità individuali, come descritto sopra. Una dose di carico può essere utilizzata per iniziare il trattamento dei pazienti in quelle situazioni in cui il medico stabilisce che debba essere garantito un rapido raggiungimento della concentrazione plasmatica di lacosamide allo steady state e dell'effetto terapeutico. Questa deve essere somministrata sotto supervisione medica tenendo in considerazione il potenziale incremento dell'incidenza di aritmia cardiaca grave e delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una dose di carico non è stata studiata in condizioni acute come lo stato epilettico.

Interruzione del trattamento

In base alla pratica clinica corrente, nel caso in cui lacosamide debba essere sospesa, si raccomanda di farlo gradualmente (es. scalare la dose giornaliera di 200 mg ogni settimana).

Nei pazienti che sviluppano aritmia cardiaca grave, deve essere eseguita una valutazione clinica del rischio/beneficio e, se necessario, il trattamento con lacosamide deve essere interrotto.

Popolazioni speciali

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Non è necessaria alcuna riduzione della dose in pazienti anziani. Nei pazienti anziani deve essere presa in considerazione una riduzione della clearance renale associata all'età, con aumento dei livelli di AUC (vedere il paragrafo seguente "Compromissione renale" ed il paragrafo 5.2). Ci sono dati clinici limitati nei pazienti anziani con epilessia, in particolare a dosi superiori a 400 mg/die (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale di grado lieve e moderato (CLCR > 30 ml/min). Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei

pazienti adulti con compromissione renale di grado lieve o moderato, una dose di carico di 200 mg può essere presa in considerazione, ma deve essere eseguita con cautela una successiva titolazione della dose (> 200 mg al giorno).

Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione renale grave (CLCR \leq 30 ml/min) o con insufficienza renale allo stadio finale, si raccomanda una dose massima di 250 mg/die e la titolazione della dose deve essere eseguita con cautela. Qualora fosse indicata una dose di carico, deve essere utilizzata una dose iniziale di 100 mg seguita da un regime di 50 mg due volte al giorno per la prima settimana. Nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con grave compromissione renale (CLCR \leq 30 ml/min) e in quelli con insufficienza renale allo stadio finale, si raccomanda una riduzione del 25% della dose massima. In tutti i pazienti che richiedono emodialisi, si raccomanda la somministrazione di una dose supplementare, fino al 50% della singola dose utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi. Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale deve essere effettuato con cautela, poiché vi è una esperienza clinica limitata ed esiste la possibilità di accumulo di un metabolita (privo di attività farmacologica nota).

Compromissione epatica

È raccomandata una dose massima di 300 mg/die nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. La titolazione in questi pazienti deve essere effettuata con cautela, tenendo in considerazione un'eventuale compromissione renale coesistente. Negli adolescenti e negli adulti di peso pari o superiore a 50 kg una dose di carico di 200 mg può essere presa in considerazione, ma deve essere eseguita con cautela una successiva titolazione della dose (> 200 mg al giorno). Sulla base dei dati negli adulti, nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con compromissione epatica di grado da lieve a moderato, si deve applicare una riduzione del 25% della dose massima. La farmacocinetica di lacosamide non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi.

Può risultare necessario un aggiustamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la formulazione e il dosaggio più appropriati in base a peso e dose.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg

La posologia per gli adolescenti e i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg è la stessa che negli adulti (vedi sopra).

Bambini (dai 4 anni di età) e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg

La dose è determinata sulla base del peso corporeo. Si raccomanda pertanto di iniziare la terapia con lo sciroppo per poi passare alle compresse, se lo si desidera.

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata a una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 40 kg, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 40 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in monoterapia per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 40 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti \geq 40 kg fino a < 50 kg	fino a 10 mg/kg/die

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)

La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 20 kg, a causa di una maggiore clearance rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 20 e i 30 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die e nei bambini di peso compreso fra i 30 e i

50 kg, si raccomanda una dose massima di 8 mg/kg/die, sebbene in studi in aperto (vedere i paragrafi 4.8 e 5.2), una dose fino a 12 mg/kg/die sia stata utilizzata da un piccolo numero di questi bambini.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in terapia aggiuntiva per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 20 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 20 kg fino a < 30 kg	fino a 10 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 30 kg fino a < 50 kg	fino a 8 mg/kg/die

Dose di carico

La somministrazione di una dose di carico non è stata studiata nei bambini. L'uso di una dose di carico non è raccomandato negli adolescenti e nei bambini di peso inferiore ai 50 kg.

Bambini di età inferiore ai 4 anni

La sicurezza e l'efficacia di lacosamide nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di lacosamide sono per uso orale. Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Preesistente blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Idea e comportamento suicida

Sono stati riportati casi di idea e comportamento suicida in pazienti trattati con medicinali antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, eseguiti con medicinali antiepilettici, ha anche evidenziato un lieve incremento del rischio di idea e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con lacosamide.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di idea e comportamento suicida e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui emergano segni di idea o comportamento suicida (vedere paragrafo 4.8).

Ritmo e conduzione cardiaca

Durante gli studi clinici con lacosamide, è stato osservato un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo PR. Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti quali pazienti con disturbi della conduzione cardiaca noti o con gravi cardiopatie (per es. infarto/ischemia del miocardio, insufficienza cardiaca, cardiopatia strutturale o canalopatia cardiaca da difetti del canale del sodio) o pazienti trattati con medicinali che influenzano la conduzione cardiaca, tra cui medicinali antiaritmici e antiepilettici bloccanti i canali del sodio (vedere paragrafo 4.5) così come in pazienti anziani.

In questi pazienti bisogna considerare di eseguire un ECG prima di un aumento della dose di lacosamide oltre 400 mg/die e dopo la titolazione di lacosamide allo steady state.

Negli studi clinici di lacosamide controllati con placebo in pazienti con epilessia, non sono stati riportati fibrillazione o flutter atriale; tuttavia, entrambi sono stati riportati negli studi sull'epilessia in aperto e nell'esperienza post-marketing.

Nell'esperienza post-marketing, è stato riportato blocco AV (incluso blocco AV di secondo grado o superiore). Nei pazienti con patologie proaritmiche è stata riportata tachiaritmia ventricolare. In rari casi questi eventi hanno condotto ad asistolia, arresto cardiaco e morte in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti.

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi di aritmia cardiaca (ad es. polso lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento, svenimento). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico qualora si presentino questi sintomi.

Capogiro

Il trattamento con lacosamide è associato alla comparsa di capogiro, che può aumentare il rischio di lesioni accidentali o cadute. I pazienti pertanto devono essere avvisati di prestare cautela fino a quando non hanno familiarizzato con i potenziali effetti del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Possibilità di nuovo esordio o di peggioramento di crisi miocloniche

Sono stati segnalati casi di nuovo esordio o peggioramento di crisi miocloniche sia in pazienti adulti che pediatrici con PGTCS, in particolare in fase di titolazione. Nei pazienti che presentano più tipologie di crisi, il beneficio osservato derivante dal controllo di un tipo di crisi deve essere valutato alla luce di un eventuale peggioramento osservato in un altro tipo di crisi.

Possibilità di peggioramento elettroclinico in determinate sindromi epilettiche pediatriche

La sicurezza e l'efficacia di lacosamide in pazienti pediatrici con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

100 mg & 150 mg

Questo medicinale contiene Giallo Tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

200 mg Questo medicinale contiene Ponceau 4R (E 124) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti trattati con medicinali che notoriamente portano ad un prolungamento dell'intervallo PR (inclusi medicinali antiepilettici bloccanti i canali del sodio) e in pazienti trattati con antiaritmici. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi negli studi clinici non ha evidenziato un prolungamento più marcato dell'intervallo PR nei pazienti in trattamento concomitante con carbamazepina o lamotrigina.

Dati *in vitro*

I dati sperimentali suggeriscono per lacosamide un basso potenziale di interazione. Gli studi effettuati *in vitro* indicano che lacosamide, alle concentrazioni plasmatiche osservate negli studi clinici, non determina induzione dei citocromi CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 né inibizione dei citocromi CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1. Uno studio condotto *in vitro* ha dimostrato che lacosamide non viene trasportata dalla P-glicoproteina a livello intestinale. Dati *in vitro* dimostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato. Dati

in vivo

Lacosamide non inibisce o induce i citocromi CYP2C19 e CYP3A4 in maniera clinicamente rilevante. Lacosamide non ha influenzato l'AUC del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30%). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno). L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo ad una variazione clinicamente rilevante dell'esposizione a lacosamide. Di conseguenza, è improbabile che inibitori moderati del CYP2C19 influenzino l'esposizione sistemica a lacosamide in maniera clinicamente rilevante. Si raccomanda cautela nel trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo) e del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina), che possono portare ad un incremento nell'esposizione sistemica a lacosamide. Tali interazioni non sono state accertate *in vivo*, ma sono possibili sulla base dei dati *in vitro*.

Potenti induttori enzimatici quali la rifampicina o l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre moderatamente l'esposizione sistemica di lacosamide. Di conseguenza, ogni trattamento con questi induttori enzimatici deve essere iniziato o sospeso con cautela.

Medicinali antiepilettici

Negli studi di interazione, lacosamide non ha influenzato in maniera significativa le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina ed acido valproico. I livelli plasmatici di lacosamide non sono stati alterati dalla carbamazepina e dall'acido valproico. Analisi farmacocinetiche di popolazione in gruppi di età diversi hanno evidenziato che il trattamento concomitante con altri medicinali antiepilettici noti per essere degli induttori enzimatici (carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale, a diversi dosaggi) ha ridotto l'esposizione sistemica complessiva di lacosamide del 25% negli adulti e del 17% nei pazienti pediatrici.

Contraccettivi orali

In uno studio di interazione non è stata riscontrata alcuna interazione clinicamente rilevante tra lacosamide e i contraccettivi orali etinilestradiolo e levonorgestrel. Le concentrazioni di progesterone non hanno subito influenze quando i due medicinali sono stati somministrati contemporaneamente.

Altre

Studi di interazione hanno dimostrato che lacosamide non ha alcun effetto sulla farmacocinetica della digossina. Non vi è alcuna interazione clinicamente rilevante tra lacosamide e metformina.

La somministrazione contemporanea di warfarin con lacosamide non risulta in un cambiamento clinicamente rilevante nella farmacocinetica e nella farmacodinamica di warfarin.

Sebbene non siano disponibili dati riguardanti l'interazione di lacosamide con l'alcol, un effetto farmacodinamico non può essere escluso.

Lacosamide presenta un basso legame con le proteine plasmatiche (meno del 15%). Di conseguenza, la presenza di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali mediante competizione per i siti di legame con le proteine è considerata improbabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Per tutti i medicinali antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie delle donne con epilessia sottoposte a trattamento, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto a quella, approssimativamente del 3%, della popolazione generale. Nella popolazione trattata, un aumento delle malformazioni è stato osservato nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato possibile comprendere fino a che punto tali malformazioni fossero causate dal trattamento e/o dalla patologia. Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, in quanto una esacerbazione della malattia può essere nociva sia per la madre che per il feto.

Rischio correlato a lacosamide

Non esistono dati adeguati riguardanti l'utilizzo di lacosamide in donne in gravidanza. Dagli studi condotti sugli animali, non risultano effetti teratogeni nei ratti o nei conigli, mentre sono stati osservati effetti embriotossici nei ratti e nei conigli in seguito alla somministrazione di dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto.

Lacosamide non deve essere somministrata durante la gravidanza se non in caso di effettiva necessità (se il beneficio per la madre risulta chiaramente superiore al potenziale rischio per il feto). Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'utilizzo di questo medicinale deve essere accuratamente rivalutato.

Allattamento

Lacosamide è escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si raccomanda di interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con lacosamide.

Fertilità

Nei ratti non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile o femminile o sulla riproduzione a dosi che hanno comportato una esposizione plasmatica (AUC) fino a circa 2 volte l'AUC plasmatica nell'uomo conseguente alla somministrazione della dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lacosamide esercita un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Il trattamento con lacosamide è stato associato a capogiro e visione offuscata.

Di conseguenza, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi, fino a che non hanno familiarizzato con gli effetti di lacosamide sulla loro abilità di eseguire queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base ad una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo in terapia aggiuntiva, condotti in 1308 pazienti con crisi ad esordio parziale, il 61,9% dei pazienti randomizzati al gruppo lacosamide ed il 35,2% di quelli randomizzati al gruppo placebo hanno riportato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate ($\geq 10\%$) in seguito a trattamento con lacosamide sono state: capogiro, cefalea, nausea e diplopia. Tali reazioni erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Alcune erano dose-dipendenti e miglioravano con la riduzione della dose. L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

In tutti questi studi controllati, la percentuale di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse è stata del 12,2% per i pazienti randomizzati al gruppo lacosamide e dell'1,6% per i pazienti randomizzati al gruppo placebo. La reazione avversa che più comunemente ha determinato l'interruzione della terapia è stata il capogiro.

L'incidenza delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come il capogiro, può essere più elevata a seguito di una dose di carico.

Sulla base dell'analisi dei dati provenienti da uno studio clinico di non-inferiorità sulla monoterapia che metteva a confronto lacosamide a carbamazepina a rilascio controllato (RC), le reazioni avverse più frequentemente riportate ($\geq 10\%$) per lacosamide sono state cefalea e capogiro. Il tasso di interruzione dovuta a reazioni avverse è stato del 10,6% per i pazienti trattati con lacosamide e del 15,6% per i pazienti trattati con carbamazepina RC.

Il profilo di sicurezza di lacosamide in uno studio condotto in pazienti di età ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi di studi clinici controllati verso placebo su crisi ad esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTCS sono state epilessia mioclonica (2,5% nel gruppo lacosamide e 0% nel gruppo placebo) e atassia (3,3% nel gruppo lacosamide e 0% nel gruppo placebo). Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state capogiro e sonnolenza. Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato l'interruzione della terapia con lacosamide sono state capogiro e idea suicida. Il tasso di interruzione dovuta a reazioni avverse è stato del 9,1% nel gruppo lacosamide e del 4,1% nel gruppo placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono elencate per frequenza le reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ fino a $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi ⁽¹⁾
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco ⁽¹⁾	Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ^(1,2)
Disturbi psichiatrici		Depressione Stato confusionale Insonnia ⁽¹⁾	Aggressività Agitazione ⁽¹⁾ Umore euforico ⁽¹⁾ Disturbo psicotico ⁽¹⁾ Tentato suicidio ⁽¹⁾ Idea Suicida Allucinazione ⁽¹⁾	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Crisi miocloniche ⁽³⁾ Atassia Disturbo dell'equilibrio Compromissione della memoria Disturbo cognitivo Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia	Sincope ⁽²⁾ Coordinazione anormale Discinesia	Convulsione
Patologie dell'occhio	Diplopia	Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio edel labirinto		Vertigine Tinnito		
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare ^(1,2) Bradycardia ^(1,2) Fibrillazione atriale ^(1,2) Flutter atriale ^(1,2)	Tachiaritmia ventricolare ⁽¹⁾

Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Flatulenza Dispepsia Bocca secca Diarrea		
Patologie epatobiliari			Prova di funzionalità epatica anormale ⁽²⁾ Enzima epatico aumentato (> 2x LSN) ⁽¹⁾	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Orticaria ⁽¹⁾	Sindrome di Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necrolisi epidermica tossica ⁽¹⁾
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Stanchezza Irritabilità Sensazione di ebbrezza		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

⁽¹⁾ Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.

⁽²⁾ Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

⁽³⁾ Riportata in studi su PGTCS.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'utilizzo di lacosamide è associato ad un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo PR. È possibile il manifestarsi di reazioni avverse (es. blocco atrioventricolare, sincope, bradicardia) associate con tale prolungamento.

Negli studi clinici sulla terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia, il tasso di incidenza del blocco atrioventricolare (AV) di primo grado riportato è non comune, dello 0,7%, 0%, 0,5% e 0% nei gruppi lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, rispettivamente. Non sono stati osservati episodi di blocco AV di secondo grado o maggiore in questi studi. Tuttavia, casi di blocco AV di secondo e terzo grado associati al trattamento con lacosamide sono stati riportati nell'esperienza post-marketing.

Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stata messa a confronto con carbamazepina RC, l'entità dell'aumento dell'intervallo PR è stata paragonabile tra lacosamide e carbamazepina. Il tasso di incidenza della sincope riportato nei dati aggregati degli studi clinici sulla terapia aggiuntiva è non comune e non differisce nei pazienti con epilessia del gruppo lacosamide (n=944) (0,1%) e del gruppo placebo (n=364) (0,3%). Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stata messa a confronto con carbamazepina RC, la sincope è stata riportata in 7/444 (1,6%) pazienti trattati con lacosamide e in 1/442 (0,2%) pazienti trattati con carbamazepina RC. Negli studi clinici di breve durata non sono stati riportati fibrillazione o flutter atriale; tuttavia, entrambi sono stati riportati negli studi clinici in aperto in pazienti con epilessia e nell'esperienza post-marketing.

Anormalità nei test di laboratorio

Negli studi clinici con lacosamide controllati verso placebo sono state osservate anomalie nei test di funzionalità epatica in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale che assumevano concomitantemente da 1 a 3 medicinali antiepilettici. Incrementi della ALT fino a $\geq 3x$ LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7% (7/935) dei pazienti trattati con lacosamide e nello 0% (0/356) dei pazienti trattati con placebo.

Reazioni di ipersensibilità multiorgano

In pazienti trattati con alcuni medicinali antiepilettici sono state riportate reazioni di ipersensibilità multiorgano (anche note come Reazione a Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici, DRESS). Tali reazioni si manifestano in maniera variabile, ma tipicamente si presentano con febbre ed eruzione cutanea e possono essere associate con il coinvolgimento di diversi sistemi di organi. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, il trattamento con lacosamide deve essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di lacosamide in studi controllati con placebo (vedere i dettagli dello studio al paragrafo 5.1) e in aperto (n=408) in terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 4 anni di età con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse (sonnolenza, vomito e crisi convulsive) risulti aumentata e siano state riportate reazioni avverse aggiuntive (rinofaringite, ipertensione, faringite, riduzione dell'appetito, letargia e anomalie del comportamento) nei pazienti pediatrici: rinofaringite (15,7%), vomito (14,7%), sonnolenza (14,0%), capogiro (13,5%), ipertensione (13,0%), convulsione (7,8%), riduzione dell'appetito (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e anomalie del comportamento (1,7%). Il 67,8% dei pazienti randomizzati a lacosamide ed il 58,1% dei pazienti randomizzati al placebo ha riportato almeno 1 reazione avversa.

La funzione comportamentale, cognitiva ed emotiva è stata misurata tramite i questionari Achenbach CBCL e BRIEF che sono stati applicati al basale e nel corso degli studi, ed è rimasta essenzialmente stabile nel corso delle sperimentazioni.

Popolazione anziana

Nello studio sulla monoterapia che ha messo a confronto lacosamide con carbamazepina RC, le tipologie di reazioni avverse correlate a lacosamide in pazienti anziani (≥ 65 anni di età) sembrano essere simili a quelle osservate in pazienti con meno di 65 anni di età. Tuttavia, è stata segnalata una più alta incidenza (con una differenza $\geq 5\%$) di cadute, diarrea e tremore nei pazienti anziani rispetto ai pazienti adulti più giovani. La più frequente reazione avversa a livello cardiaco riportata negli anziani rispetto alla popolazione adulta più giovane è stata il blocco atrioventricolare di primo grado. Questo è stato riportato con lacosamide nel 4,8% (3/62) dei pazienti anziani contro l'1,6% (6/382) dei pazienti adulti più giovani. Il tasso di interruzione dovuta a eventi avversi osservato con lacosamide è stato del 21,0% (13/62) nei pazienti anziani contro il 9,2% (35/382) nei pazienti adulti più giovani. Queste differenze tra pazienti anziani e pazienti adulti più giovani sono risultate simili a quelle osservate nel gruppo di confronto attivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio accidentale o intenzionale di lacosamide sono principalmente associati al SNC e al sistema gastrointestinale.

- I tipi di reazioni avverse manifestatisi nei pazienti esposti a dosi di lacosamide superiori a 400mg fino a 800 mg non erano clinicamente diversi da quelli dei pazienti trattati con le dosi raccomandate.
- Le reazioni riportate dopo un'assunzione superiore a 800 mg sono capogiro, nausea, vomito, crisi convulsive (crisi tonico-cloniche generalizzate, stato epilettico). Sono stati anche osservati disturbi della conduzione cardiaca, shock e coma. Sono stati riportati decessi in pazienti in seguito all'assunzione di un singolo sovradosaggio acuto di diversi grammi di lacosamide.

Gestione

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di lacosamide. La gestione del sovradosaggio deve comprendere misure generali di supporto e, se necessario, può includere l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX18

Meccanismo d'azione

Il principio attivo, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzil-3-metossipropionamide) è un aminoacido a cui sono stati aggiunti altri gruppi funzionali.

Il preciso meccanismo d'azione attraverso cui lacosamide esercita l'effetto antiepilettico nell'uomo non è stato ancora del tutto spiegato. Studi di elettrofisiologia condotti *in vitro* hanno dimostrato che lacosamide potenzia selettivamente l'inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, dando luogo ad una stabilizzazione delle membrane neuronali ipereccitabili.

Effetti farmacodinamici

Lacosamide ha mostrato un effetto protettivo nei confronti delle crisi in un ampio spettro di modellianimali di crisi parziali e generalizzate primarie ed ha ritardato l'insorgere del kindling. In studi preclinici, lacosamide, in combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica (crisi ad esordio parziale)

Popolazione adulta

Monoterapia

L'efficacia di lacosamide come monoterapia è stata stabilita in un confronto di non-inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli, verso carbamazepina RC in 886 pazienti di età pari o superiore a 16 anni con epilessia di nuova o recente diagnosi. I pazienti dovevano presentare crisi ad esordio parziale non provocate con o senza generalizzazione secondaria. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina RC o a lacosamide, fornite in compresse, in un rapporto 1:1. La dose era basata sulla risposta alle dosi che variavano da 400 a 1200 mg/die per carbamazepina RC e da 200 a 600 mg/die per lacosamide. La durata del trattamento è stata fino a 121 settimane a seconda della risposta clinica. I tassi stimati di libertà dalle crisi a 6 mesi sono stati del 89,8% per i pazienti trattati con lacosamide e del 91,1% per i pazienti trattati con carbamazepina RC utilizzando il metodo di analisi di sopravvivenza Kaplan-Meier. La differenza assoluta aggiustata tra i trattamenti era -1,3% (95% CI: - 5,5, 2,8). Le stime Kaplan-Meier dei tassi di libertà dalle crisi a 12 mesi sono state 77,8% per i pazienti trattati con lacosamide e 82,7% per i pazienti trattati con carbamazepina RC.

I tassi di libertà dalle crisi a 6 mesi nei pazienti anziani di 65 anni e oltre (62 pazienti nel braccio lacosamide, 57 pazienti nel braccio carbamazepina RC) sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento. I tassi erano anche simili a quelli osservati nella popolazione generale. Nella popolazione anziana, la dose di mantenimento di lacosamide è stata di 200 mg/die in 55 pazienti (88,7%), di 400 mg/die in 6 pazienti (9,7%) e la dose è stata aumentata oltre i 400 mg/die in 1 paziente (1,6%).

Conversione alla monoterapia

L'efficacia e la sicurezza di lacosamide nella conversione alla monoterapia sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo storico. In questo studio, 425 pazienti di età compresa tra 16 e 70 anni, con crisi epilettiche ad esordio parziale non controllate, in trattamento con dosi stabili di 1 o 2 medicinali antiepilettici disponibili in commercio, sono stati randomizzati per essere convertiti alla monoterapia con lacosamide (400 mg/die o 300 mg/die in un rapporto 3:1). Nei pazienti trattati che hanno completato la titolazione e hanno iniziato a sospendere i medicinali antiepilettici (rispettivamente 284 e 99), si è mantenuta la monoterapia nel 71,5% e nel 70,7% dei soggetti rispettivamente per 57-105 giorni (mediana di 71 giorni), oltre il periodo di osservazione mirata di 70 giorni.

Terapia aggiuntiva

L'efficacia di lacosamide come terapia aggiuntiva alle dosi raccomandate (200 mg/die, 400 mg/die) è stata valutata in 3 studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, con un periodo di mantenimento di 12 settimane. Negli studi controllati verso placebo in cui è stato utilizzato come terapia aggiuntiva, lacosamide ha dimostrato di essere efficace anche alla dose di 600 mg/die. Tuttavia, l'efficacia si è dimostrata simile a quella ottenuta con 400 mg/die e la dose è stata meno tollerata dai pazienti a causa delle reazioni avverse a carico del SNC e del tratto gastrointestinale. Perciò la dose di 600 mg/die non è raccomandata. La dose massima raccomandata è di 400 mg/die. Questi studi hanno coinvolto un totale di 1308 pazienti con un'anamnesi media di 23 anni di crisi ad esordio parziale, e sono stati disegnati allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di lacosamide, in associazione con 1-3 medicinali antiepilettici, in pazienti con crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria non ben controllate dalla terapia. Complessivamente, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi pari al 50% è stata del 23%, 34% e 40% per il placebo, per lacosamide 200 mg/die e lacosamide 400 mg/die.

La farmacocinetica e la sicurezza di una singola dose di carico di lacosamide per via endovenosa sono state determinate in uno studio multicentrico in aperto disegnato per valutare la sicurezza e la tollerabilità di un rapido inizio del trattamento con lacosamide utilizzando una singola dose di carico per via endovenosa (inclusa la dose di 200 mg) seguita dalla somministrazione di due dosi orali giornaliere (equivalenti alla dose per via endovenosa) come terapia aggiuntiva in soggetti adulti dai 16 ai 60 anni di età con crisi ad esordio parziale.

Popolazione pediatrica

Le crisi ad esordio parziale hanno un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 4 anni di età negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 4 anni di età è stata estrapolata da dati di adolescenti e adulti con crisi ad esordio parziale, per i quali si prevedeva una risposta simile, a condizione che fossero stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica (vedere paragrafo 4.2) e che ne fosse stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafo 4.8).

L'efficacia, supportata dal principio di estrapolazione descritto sopra, è stata confermata da uno studio controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio consisteva in un periodo basale di 8 settimane seguito da un periodo di titolazione di 6 settimane. I pazienti idonei, con regime posologico stabile

costituito da 1 a \leq 3 medicinali antiepilettici, e che ancora presentavano almeno 2 crisi epilettiche ad esordio parziale nel corso delle 4 settimane precedenti lo screening con una fase libera da crisi epilettiche non superiore a 21 giorni nel periodo delle 8 settimane prima dell'ingresso nel periodo basale, sono stati randomizzati a ricevere il placebo (n=172) o lacosamide (n=171).

La somministrazione è stata iniziata con una dose di 2 mg/kg/die nei soggetti con peso inferiore a 50 kg o 100 mg/die nei soggetti con peso pari o superiore a 50 kg, suddivisa in 2 dosi. Nel corso del periodo di titolazione, le dosi di lacosamide sono state aggiustate con incrementi di 1 o 2 mg/kg/die nei soggetti con peso inferiore a 50 kg, o 50 o 100 mg/die nei soggetti con peso pari o superiore a 50 kg, a intervalli settimanali per raggiungere il livello di dosaggio target per il periodo di mantenimento. Per essere idonei ad entrare nel periodo di mantenimento di 10 settimane, i soggetti dovevano aver raggiunto la dose target minima per la categoria corrispondente al loro peso corporeo negli ultimi 3 giorni del periodo di titolazione. I soggetti dovevano rimanere su dose stabile di lacosamide durante l'intero periodo di mantenimento o essere ritirati e inseriti nel periodo di riduzione graduale in cieco.

Tra il gruppo trattato con lacosamide e quello trattato con placebo è stata osservata una riduzione clinicamente rilevante e statisticamente significativa ($p=0,0003$) nella frequenza delle crisi epilettiche ad esordio parziale nei 28 giorni intercorsi dal basale fino al periodo di mantenimento. La riduzione percentuale rispetto al placebo, basata sull'analisi della covarianza, è stata pari al 31,72 % (IC al 95 %: 16,342, 44,277).

Complessivamente, la percentuale di soggetti con almeno un 50% di riduzione nella frequenza delle crisi epilettiche ad esordio parziale nei 28 giorni intercorsi dal basale fino al periodo di mantenimento è stata del 52,9 % per il gruppo trattato con lacosamide rispetto al 33,3 % del gruppo trattato con placebo.

La qualità della vita, valutata tramite il Pediatric Quality of Life Inventory, ha mostrato come, per l'intero periodo di trattamento, i soggetti di entrambi i gruppi trattati con lacosamide e con placebo avevano una qualità della vita correlata alla salute simile e stabile.

Efficacia e sicurezza clinica (crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)

L'efficacia di lacosamide come terapia aggiuntiva in pazienti di età \geq 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane. Lo studio consisteva in un periodo basale storico di 12 settimane, un periodo basale prospettico di 4 settimane e un periodo di trattamento di 24 settimane (suddiviso in un periodo di titolazione di 6 settimane e un periodo di mantenimento di 18 settimane). I pazienti idonei in terapia con una dose stabile di 1-3 farmaci antiepilettici e con almeno 3 PGTCS documentate durante il periodo basale combinato di 16 settimane sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere lacosamide o placebo (pazienti nel gruppo completo di analisi: lacosamide n=118, placebo n=121; di questi, 8 pazienti nella fascia d'età da \geq 4 a $<$ 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da \geq 12 a $<$ 18 anni sono stati trattati con lacosamide, e rispettivamente 9 e 16 pazienti con placebo).

I pazienti sono stati sottoposti a titolazione per raggiungere la dose target del periodo di mantenimento di 12 mg/kg/die in caso di peso inferiore a 30 kg, 8 mg/kg/die in caso di peso compreso tra 30 kg e meno di 50 kg o 400 mg/die in caso di peso pari o superiore a 50 kg.

Parametro variabile di efficacia	Placebo N=121	Lacosamide N=118
Tempo alla seconda PGTCS		
Mediana (giorni)	77,0	-
IC al 95%	49,0; 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Rapporto di rischio		0,540
IC al 95%		0,377; 0,774
valore p		$<$ 0,001
Libertà dalle crisi		
Stima Kaplan-Meier stratificata (%)	17,2	31,3
IC al 95%	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamide – Placebo		14,1
IC al 95%		3,2; 25,1
valore p		0,011

Nota: per il gruppo lacosamide non è stato possibile calcolare il tempo mediano alla seconda PGTCS con il metodo Kaplan-Meier perché $>$ 50% dei pazienti non aveva avuto una seconda PGTCS al Giorno 166.

I dati del sottogruppo di pazienti pediatrici erano coerenti con i risultati della popolazione generale per gli endpoint primari, secondari e per altri endpoint di efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lacosamide è rapidamente e completamente assorbita in seguito a somministrazione orale. La biodisponibilità orale di lacosamide compresse è prossima al 100 %. In seguito a somministrazione orale, la concentrazione

plasmatica di lacosamide immodificata aumenta rapidamente e raggiunge la C_{max} approssimativamente tra 0,5 e 4 ore dopo l'assunzione. Velocità ed entità dell'assorbimento non sono influenzate dal cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è approssimativamente di 0,6 L/Kg. Il legame di lacosamide con le proteine plasmatiche è inferiore al 15%.

Biotrasformazione

Il 95% della dose somministrata viene escreta nelle urine come lacosamide e metaboliti. Il metabolismo di lacosamide non è stato completamente caratterizzato.

I principali composti escreti con le urine sono lacosamide immodificata (approssimativamente il 40% della dose) e il suo metabolita O-demetilato (meno del 30%).

Una frazione polare ipotizzata essere un derivato della serina si riscontra approssimativamente per il 20% nelle urine, ma è stata rilevata in piccole quantità (0-2%) nel plasma di alcuni soggetti. Piccole quantità di ulteriori metaboliti (0,5-2%) sono state riscontrate nelle urine.

Dati *in vitro* mostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato, tuttavia non si ha la conferma *in vivo* del principale isoenzima coinvolto. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a lacosamide dal confronto della sua farmacocinetica in soggetti definiti "metabolizzatori rapidi" (con un CYP2C19 funzionale) e "metabolizzatori lenti" (in assenza di un CYP2C19 funzionale). Inoltre, uno studio di interazione con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) non ha mostrato alterazioni clinicamente rilevanti nelle concentrazioni plasmatiche di lacosamide, indicando quindi che tale via metabolica è di scarsa importanza. La concentrazione plasmatica di O-demetil-lacosamide è approssimativamente pari al 15% della concentrazione plasmatica di lacosamide. Questo metabolita principale non ha alcuna attività farmacologica nota.

Eliminazione

Le principali vie di eliminazione di lacosamide dal circolo sistemico sono rappresentate dall'escrezione renale e dalla biotrasformazione. In seguito a somministrazione orale ed endovenosa di lacosamide marcata, approssimativamente il 95% della radioattività somministrata è stata riscontrata nelle urine, e meno dello 0,5% nelle feci. L'emivita di lacosamide è di circa 13 ore. La farmacocinetica è dose-dipendente e costante nel tempo, con scarsa variabilità intra- ed inter-paziente. In seguito a doppia somministrazione giornaliera, lo steady state è raggiunto nell'arco di 3 giorni. La concentrazione plasmatica aumenta con un fattore di accumulazione approssimativamente pari a 2.

Una singola dose di carico di 200 mg determina concentrazioni allo steady-state paragonabili a quelle della somministrazione giornaliera di due dosi orali di 100 mg.

Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

Sesso

Studi clinici indicano che il sesso non influenza in maniera rilevante la concentrazione plasmatica di lacosamide.

Compromissione renale

L'AUC di lacosamide aumenta approssimativamente del 30% in pazienti con compromissione renale lieve e moderata e del 60% in pazienti con compromissione renale grave e in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale che richiedono emodialisi, rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.

L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente la lacosamide dal plasma. La riduzione dell'AUC di lacosamide è di circa il 50% a seguito di un trattamento di emodialisi di 4 ore. Di conseguenza, si raccomanda una dose supplementare in pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.2). La concentrazione plasmatica del metabolita O-demetilato è risultata aumentata di diverse volte in pazienti con compromissione renale moderata e grave. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale, in assenza di emodialisi, i livelli del metabolita erano aumentati ed in continua crescita durante le 24 ore di campionamento. Non è noto se l'aumentata concentrazione plasmatica del metabolita nell'insufficienza renale allo stadio finale possa dar luogo ad eventi avversi, ma non è stata identificata alcuna attività farmacologica di tale metabolita.

Compromissione epatica

Soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) hanno presentato concentrazioni plasmatiche di lacosamide più elevate (AUC_{norm} incrementata approssimativamente del 50%).

L'esposizione più elevata è risultata essere in parte dovuta ad una ridotta funzionalità renale nei soggetti studiati. Si stima che la riduzione della clearance non renale in tali pazienti sia responsabile di un incremento del 20% della AUC di lacosamide. La farmacocinetica di lacosamide non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Anziani (oltre i 65 anni di età)

In uno studio in soggetti anziani di entrambi i sessi, che ha incluso 4 pazienti al di sopra dei 75 anni, l'AUC è risultata aumentata circa del 30% negli uomini e del 50% nelle donne, rispetto a soggetti giovani di sesso maschile. Ciò è dovuto in parte al minor peso corporeo. La differenza normalizzata per il peso corporeo è

del 26 e del 23%, rispettivamente. È stato inoltre osservato un aumento nella variabilità dell'esposizione al medicinale. In questo studio, la clearance renale di lacosamide è risultata solo lievemente ridotta nei pazienti anziani.

Non è ritenuta necessaria una riduzione generale della dose, a meno che non sia indicata a causa di una ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di lacosamide nella popolazione pediatrica è stato determinato in un'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando dati sparsi sulla concentrazione plasmatica, ottenuti in uno studio randomizzato, controllato con placebo e tre studi in aperto su 414 bambini con epilessia di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno, con un massimo di 600 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.

La clearance plasmatica tipica era stimata essere di 1,04 L/h, 1,32 L/h e 1,86 L/h rispettivamente per i bambini di peso di 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 L/h negli adulti (70 kg di peso corporeo).

L'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita su pochi campioni farmacocinetici provenienti dallo studio su PGTCs ha evidenziato un'esposizione analoga tra pazienti con PGTCs e pazienti con crisi ad esordio parziale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità, le concentrazioni plasmatiche di lacosamide ottenute erano simili o di poco superiori a quelle osservate nei pazienti, lasciando margini bassi o non lasciando margine ulteriore per quanto riguarda l'esposizione nell'uomo.

Uno studio di *safety pharmacology* in cui lacosamide è stata somministrata per via endovenosa a cani anestetizzati ha mostrato incrementi transitori dell'intervallo PR e della durata del complesso QRS, oltre a diminuzioni pressorie dovute molto probabilmente ad un effetto cardiodepressivo. Queste alterazioni transitorie hanno avuto inizio nello stesso intervallo di concentrazioni ottenuto in seguito alla somministrazione della dose massima raccomandata. In cani anestetizzati e in scimmie *Cynomolgus* sono stati osservati un rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, blocco atrio-ventricolare e dissociazione atrio-ventricolare a dosi comprese tra 15-60 mg/kg, somministrate per via endovenosa. In studi di tossicità a dosi ripetute, alterazioni epatiche lievi e reversibili sono state osservate nei ratti a partire da dosi 3 volte superiori ai livelli clinici di esposizione. Tali modifiche includevano un aumento di peso del fegato, ipertrofia degli epatociti, aumento dei livelli sierici degli enzimi epatici ed incremento dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi. Ad eccezione dell'ipertrofia degli epatociti, non sono state rilevate ulteriori alterazioni istopatologiche.

In studi della tossicità riproduttiva e dello sviluppo nei roditori e nei conigli, gli unici effetti teratogeni riscontrati riguardavano un aumento nel numero di cuccioli nati morti e di morti perinatali, e una leggera riduzione delle dimensioni della figliata viva e del peso corporeo nei ratti a dosi materno-tossiche corrispondenti ad un'esposizione sistemica simile a quella riscontrata nella pratica clinica.

Dal momento che non è stato possibile testare livelli di esposizione più elevati negli animali a causa della materno-tossicità di queste dosi, i dati non sono sufficienti per stabilire il potenziale embrio-fetotossico e teratogenico di lacosamide.

Studi effettuati nei ratti indicano che lacosamide e/o i suoi metaboliti attraversano rapidamente la placenta.

Nei ratti e cani giovani, i tipi di tossicità non differiscono qualitativamente da quelli osservati negli animali adulti. Nei ratti giovani è stato osservato un peso corporeo ridotto a livelli di esposizione sistemica simili all'esposizione clinica prevista. Nei cani giovani si iniziavano ad osservare segni clinici a carico del SNC transitori e correlati alla dose a livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica prevista.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della

compressa Cellulosa

microcristallina

Idrossipropilcellulosa a bassa

sostituzione Idrossipropilcellulosa

Silice colloidale

anidra Crospovidone

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

50 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido
(E171)Macrogol
4000
Talco
Ossido di ferro rosso
(E172)Ossido di ferro nero
(E172) Ossido di ferro
giallo (E172)

100 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido
(E171)Macrogol
4000
Talco
Ossido di ferro giallo
(E172)Giallo di Chinolina
(E104) Giallo Tramonto
FCF (E110)

150 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido
(E171)Macrogol
4000
Talco
Ossido di ferro giallo
(E172)Giallo Tramonto
FCF (E110)

200 mg:

Alcol polivinilico
Titanio diossido
(E171)Macrogol
4000
Talco
Blu Brillante FCF (E133) Ponceau 4R (E124)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Alu/PVC-Alluminio.
Confezioni da 14 e 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl - Via Turati 40 – 20121 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045668011 – "50 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668023 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668035 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668047 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668050 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668062 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668074 - "200 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

AIC n. 045668086 - "200 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Alu/PVC-Alluminio

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: maggio 2021

Data del rinnovo dell'autorizzazione: settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024