

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 10,4 mm x 4,9 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "50" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Comprese giallo scuro rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 13,2 mm x 6,1 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "100" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Comprese color salmone rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 15,1 mm x 7,0 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "150" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Comprese blu rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 16,6 mm x 7,8 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "200" sul lato opposto della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 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

Il medico deve prescrivere la formulazione e la concentrazione più appropriate a seconda del peso e della dose.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età è sintetizzata nella tabella seguente.

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza.

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.

<u>Adolescenti e bambini di peso \geq 50 kg e adulti</u>		
Dose iniziale	Titolazione (fasi incrementali)	Dose massima raccomandata
Monoterapia: 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) o 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) Terapia aggiuntiva: 50 mg due volte al giorno (100 mg/die)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	Monoterapia: fino a 300 mg due volte al giorno (600 mg/die) Terapia aggiuntiva: fino a 200 mg due volte al giorno (400 mg/die)
Dose iniziale alternativa* (se applicabile): 200 mg di dose di carico iniziale seguiti da 100 mg due volte al giorno (200 mg/die)		
<small>*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 dello steady state della concentrazione plasmatica di lacosamide e dell'effetto terapeutico. Questa deve essere somministrata sotto supervisione medica tenendo in considerazione l'incremento potenziale dell'incidenza di grave aritmia cardiaca 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.</small>		

<u>Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg*</u>		
Dose iniziale	Titolazione (fasi incrementali)	Dose massima raccomandata
Monoterapia e terapia aggiuntiva: 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die)	1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) a intervalli settimanali	Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da \geq 10 kg a < 40 kg - fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da \geq 40 kg a < 50 kg
		Terapia aggiuntiva: <ul style="list-style-type: none"> - fino a 6 mg/kg due volte al giorno

		<p>(12 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 10 kg a < 20 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> - fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 20 kg a < 30 kg - fino a 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 30 kg a < 50 kg
<p>* È preferibile che i bambini con peso inferiore a 50 kg inizino il trattamento con Vimpat 10 mg/mL sciroppo.</p>		

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

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) in base alla valutazione da 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 200 mg due volte al giorno (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 (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die).

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 200 mg due volte al giorno (400 mg/die).

Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg

La dose è stabilita in base al peso corporeo. Si raccomanda pertanto di iniziare il trattamento con lo sciroppo e passare alle compresse se lo si desidera. Nel prescrivere lo sciroppo, esprimere il volume della dose (mL) anziché il peso (mg).

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana. Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. Nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 40 kg si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die). Nei bambini con peso compreso tra 40 e meno di 50 kg si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die).

Terapia aggiuntiva (nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie dai 4 anni di età o nel trattamento di crisi ad esordio parziale dai 2 anni di età)

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana.

Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata

gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. A causa di una clearance aumentata rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 20 kg. Si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg e una dose massima di 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 30 e meno di 50 kg, sebbene negli studi in aperto (vedere paragrafi 4.8 e 5.2) sia stata usata da un piccolo numero di bambini di quest'ultimo gruppo una dose fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die).

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)

Negli adolescenti e nei bambini con peso pari o superiore a 50 kg e negli adulti, 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 e 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 grave aritmia cardiaca 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

Se lacosamide deve essere sospesa, si raccomanda di ridurre la dose gradualmente con riduzioni settimanali di 4 mg/kg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo inferiore ai 50 kg) o di 200 mg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 50 kg) rispettivamente per i pazienti che hanno raggiunto una dose di lacosamide ≥ 6 mg/kg/giorno o di ≥ 300 mg/kg/giorno. Si può prendere in considerazione una riduzione graduale più lenta con diminuzioni settimanali di 2 mg/kg/giorno o 100 mg/giorno, se necessario dal punto di vista medico.

Nei pazienti che sviluppano grave aritmia cardiaca deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio clinico 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 ($CL_{CR} > 30$ 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 severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale, 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 compromissione renale severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) e in quelli con nefropatia allo stadio

terminale, 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 nefropatia allo stadio terminale 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 severa (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica severa 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

L'uso di lacosamide non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 4 anni nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie e in bambini di età inferiore ai 2 anni nel trattamento di crisi ad esordio parziale, dal momento che i dati su, rispettivamente, sicurezza ed efficacia in questi gruppi di età sono limitati.

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.

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 cardiopatie severe (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 influenzino 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). In pazienti con patologie proaritmiche è stata riportata tachiaritmia ventricolare. In casi rari questi eventi hanno portato ad asistolia, arresto cardiaco e morte in pazienti con patologie proaritmiche preesistenti.

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi dell'aritmia cardiaca (per es. polso lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento e 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, l'osservazione del beneficio derivato 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 pediatriche con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

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 di midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} di midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di 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 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 da carbamazepina e da 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, 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 di 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

Donne in età fertile

In caso di donne in età fertile che assumono lacosamide i medici devono discutere di pianificazione familiare e contraccezione (vedere Gravidanza). Se una donna decide di intraprendere una gravidanza, l'uso di lacosamide dovrà essere attentamente rivalutato.

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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 severità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

In tutti questi studi clinici 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 PGTCs è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 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 a 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⁾	Sincope ⁽²⁾ Coordinazione	Convulsione

		Atassia Disturbo dell'equilibrio Compromissione della memoria Disturbo cognitivo Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia	anormale Discinesia	
Patologie dell'occhio	Diplopia	Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine Tinnito		
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare ^(1,2) Bradicardia ^(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			Anormalità nei test di funzionalità epatica ⁽²⁾ Aumento degli enzimi epatici (> 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Stanchezza Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismi, intossicazioni e		Cadute Lacerazione della		

complicazioni da procedura		cute Contusione		
----------------------------	--	--------------------	--	--

- (1) Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.
(2) Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.
(3) Riportate 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 Vimpat 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 clinici controllati con placebo (255 pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni e 343 pazienti di età compresa tra 4 anni e meno di 17 anni) e in aperto (847 pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni) in terapia aggiuntiva in pazienti pediatrici con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Poiché i dati disponibili nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono limitati, il trattamento con lacosamide non è indicato in questa fascia di età.

Le reazioni avverse aggiuntive osservate nella popolazione pediatrica sono state ipersensibilità, nasofaringite, faringite, appetito ridotto, comportamento anormale e letargia. La sonnolenza è stata riportata più frequentemente nella popolazione pediatrica ($\geq 1/10$) rispetto a quella adulta (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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 nell'[allegato V](#).

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 400 mg 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 (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 modelli animali di crisi parziali e generalizzate primarie ed ha ritardato l'insorgere del kindling.

In studi pre-clinici, lacosamide, in associazione 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 una fisiopatologia e un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 2 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 clinico 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 lacosamide e quello 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 lacosamide rispetto al 33,3 % del gruppo 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 lacosamide e 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 clinico 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 LCM, 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 <i>p</i>	< 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		
IC al 95%	14,1	
valore <i>p</i>	3,2; 25,1	
	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. Vimpat compresse e Vimpat sciroppo orale sono bioequivalenti. 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

cl 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 severa e in pazienti con nefropatia allo stadio terminale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.

L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente 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 severa. Nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, 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 nella nefropatia allo stadio terminale 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 severa (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 sei studi clinici randomizzati, controllati con placebo e cinque studi in aperto su 1655 pazienti adulti e pediatrici con epilessia, di età compresa tra 1 mese e 17 anni. Tre di questi studi sono stati condotti su adulti, 7 su pazienti pediatrici e 1 su una popolazione mista. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrati due volte al giorno e non dovevano superare i 600 mg/die.

La clearance plasmatica tipica era stimata essere di 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h e 1,34 L/h rispettivamente per i pazienti pediatrici di peso di 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,74 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 embriofetotossico e teratogenico di lacosamide.

Studi effettuati nei ratti indicano che lacosamide e/o i suoi metaboliti attraversano prontamente 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

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crosopovidone (poliplasdone XL-10 di grado farmaceutico)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Indigotina (E132)

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172), Ossido di ferro rosso (E172), Ossido di ferro nero (E172)

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 56 e 168 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 56 e 168 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28 e 56 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56 compresse) compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28 e 56 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56 compresse) compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006
EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031
EU/1/08/470/032
EU/1/08/470/033
EU/1/08/470/034
EU/1/08/470/035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2008

Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Confezione di inizio terapia (solo in adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e adulti)

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 10,4 mm x 4,9 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "50" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Comprese giallo scuro rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 13,2 mm x 6,1 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "100" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Comprese color salmone rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 15,1 mm x 7,0 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "150" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Comprese blu rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 16,6 mm x 7,8 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "200" sul lato opposto della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 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

Il medico deve prescrivere la formulazione e la concentrazione più appropriate a seconda del peso e della dose.

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza.

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

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) in base alla valutazione da 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 (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die).

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 200 mg due volte al giorno (400 mg/die).

La confezione di inizio terapia di Vimpat contiene 4 diverse confezioni (una per ogni dosaggio), ciascuna contenente 14 compresse, utili per le prime 2-4 settimane di terapia, a seconda della risposta clinica e della tollerabilità del paziente.

Le confezioni sono contrassegnate con la dicitura “settimana 1 (2, 3 o 4)”.

Il primo giorno, il paziente inizia ad assumere Vimpat compresse da 50 mg 2 volte al giorno (100 mg/die). Durante la seconda settimana il paziente assumerà Vimpat compresse da 100 mg 2 volte al giorno (200 mg/die).

In base alla risposta clinica e alla tollerabilità, Vimpat compresse da 150 mg potrà essere

assunto 2 volte al giorno (300 mg/die) durante la terza settimana e Vimpat compresse da 200 mg 2 volte al giorno (400 mg/die) durante la quarta settimana.

Interruzione del trattamento

Se lacosamide deve essere sospesa, si raccomanda di ridurre la dose gradualmente con riduzioni settimanali di 4 mg/kg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo inferiore ai 50 kg) o di 200 mg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 50 kg) rispettivamente per i pazienti che hanno raggiunto una dose di lacosamide ≥ 6 mg/kg/giorno o di ≥ 300 mg/kg/giorno. Si può prendere in considerazione una riduzione graduale più lenta con diminuzioni settimanali di 2 mg/kg/giorno o 100 mg/giorno, se necessario dal punto di vista medico.

Nei pazienti che sviluppano grave aritmia cardiaca deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio clinico 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 ($CL_{CR} > 30$ mL/min). Si raccomanda una dose massima di 250 mg/die in pazienti pediatrici di peso pari o superiore a 50 kg e in pazienti adulti con compromissione renale severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale. Nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con compromissione renale severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) e in quelli con nefropatia allo stadio terminale, 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 nefropatia allo stadio terminale 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). In tutti i pazienti con compromissione renale, la titolazione deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 5.2).

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. 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 severa (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica severa 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

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 2 anni di età) e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg

Questa presentazione non è adatta per questa categoria di pazienti.

Bambini di età inferiore ai 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di lacosamide nei bambini di età inferiore ai 2 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 cardiopatie severe (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 influenzino 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). In pazienti con patologie proaritmiche è stata riportata tachiaritmia ventricolare. In casi rari questi eventi hanno portato ad asistolia, arresto cardiaco e morte in pazienti con patologie proaritmiche preesistenti.

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi dell'aritmia cardiaca (per es. polso lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento e 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, l'osservazione del beneficio derivato 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 pediatriche con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

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 di midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} di midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di 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 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 da carbamazepina e da 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, 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 di 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

Donne in età fertile

In caso di donne in età fertile che assumono lacosamide i medici devono discutere di pianificazione familiare e contraccezione (vedere Gravidanza).

Se una donna decide di intraprendere una gravidanza, l'uso di lacosamide dovrà essere attentamente rivalutato.

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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 (≥ 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 severità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

In tutti questi studi clinici 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.

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 (≥ 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 PGTCs è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli 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 ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$) 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 a 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 e del labirinto		Vertigine Tinnito		
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare ^(1,2) Bradicardia ^(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			Anormalità nei test di funzionalità epatica ⁽²⁾ Aumento degli enzimi epatici (> 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Stanchezza Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismi, intossicazioni 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⁾ Riportate 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 Vimpat 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 clinici controllati con placebo (255 pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni e 343 pazienti di età compresa tra 4 anni e meno di 17 anni) e in aperto (847 pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni) in terapia aggiuntiva nei pazienti pediatrici con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Poiché i dati disponibili nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono limitati, il trattamento con lacosamide non è indicato in questa fascia di età.

Le reazioni avverse aggiuntive osservate nella popolazione pediatrica sono state ipersensibilità, nasofaringite, faringite, appetito ridotto, comportamento anormale e letargia. La sonnolenza è stata riportata più frequentemente nella popolazione pediatrica ($\geq 1/10$) rispetto a quella adulta (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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 nell'[allegato V](#).

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 400 mg 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 (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 modelli animali di crisi parziali e generalizzate primarie ed ha ritardato l'insorgere del kindling.

In studi pre-clinici, lacosamide, in associazione 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.

Popolazione pediatrica

Le crisi ad esordio parziale hanno una fisiopatologia e un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 2 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 clinico 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 ≤ 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 del 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 range 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 lacosamide e quello 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 lacosamide rispetto al 33,3 % del gruppo 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 lacosamide e 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio clinico 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, 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. Vimpat compresse e Vimpat sciroppo

orale sono bioequivalenti. 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.

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 severa e in pazienti con nefropatia allo stadio terminale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.

L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente 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 severa. Nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, 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 nella nefropatia allo stadio terminale 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 severa (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 sei studi randomizzati, controllati con placebo e cinque studi in aperto su 1655 pazienti adulti e pediatrici con epilessia, di età compresa tra i 1 mese e 17 anni. Tre di questi studi sono stati condotti su adulti, 7 su pazienti pediatrici e 1 su una popolazione mista. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno e non dovevano superare i 600 mg/die.

La clearance plasmatica tipica era di 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h e 1,34 L/h rispettivamente per i pazienti pediatrici di peso di 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,74 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 prontamente 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
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone (poliplasdone XL-10 di grado farmaceutico)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), indigotina (E132)

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172)

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172)

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film: indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.

La confezione per l'inizio della terapia contiene 4 astucci, ciascuno contenente 14 compresse rivestite con film di Vimpat da 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/08/470/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2008
Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 10 mg/mL sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sciroppo contiene 10 mg di lacosamide.
1 flacone da 200 mL contiene 2000 mg di lacosamide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni mL di Vimpat sciroppo contiene 187 mg di sorbitolo (E420), 2,60 mg di metile paraidrossibenzoato sodico (E219), 2,14 mg di propilene glicole (E1520), 1,42 mg di sodio e 0,032 mg di aspartame (E951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

Liquido limpido leggermente viscoso, da incolore a giallo marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 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

Il medico deve prescrivere la formulazione e la concentrazione più appropriate a seconda del peso e della dose.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età è sintetizzata nella tabella seguente.

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza.

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 con peso uguale o superiore a 50 kg, e adulti		
Dose iniziale	Titolazione (fasi incrementali)	Dose massima raccomandata
Monoterapia: 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) o 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) Terapia aggiuntiva: 50 mg due volte al giorno (100 mg/die)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	Monoterapia: fino a 300 mg due volte al giorno (600 mg/die) Terapia aggiuntiva: fino a 200 mg due volte al giorno (400 mg/die)
Dose iniziale alternativa* (se applicabile): 200 mg di dose di carico iniziale seguiti da 100 mg due volte al giorno (200 mg/die)		
<i>* 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 dello steady state della concentrazione plasmatica di lacosamide e dell'effetto terapeutico. Questa deve essere somministrata sotto supervisione medica tenendo in considerazione l'incremento potenziale dell'incidenza di grave aritmia cardiaca 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</i>		

Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg		
Dose iniziale	Titolazione (fasi incrementali)	Dose massima raccomandata
Monoterapia e terapia aggiuntiva: 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die)	1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) a intervalli settimanali	Monoterapia: - fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 10 kg a < 40 kg - fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 40 kg a < 50 kg
		Terapia aggiuntiva: - fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 10 kg a < 20 kg - fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 20 kg a < 30 kg - fino a 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 30 kg a < 50 kg

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

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) in base alla valutazione da 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 200 mg due volte al giorno (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 (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). 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 200 mg due volte al giorno (400 mg/die).

Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg

La dose è stabilita in base al peso corporeo. Si raccomanda pertanto di iniziare il trattamento con lo sciroppo e passare alle compresse se lo si desidera. Nel prescrivere lo sciroppo, deve essere espresso il volume (mL) della dose anziché il peso (mg).

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana. Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. Nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 40 kg si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die). Nei bambini con peso compreso tra 40 e meno di 50 kg si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die).

Le tabelle riportate di seguito forniscono esempi di volume di sciroppo per assunzione, a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume preciso dello sciroppo deve essere calcolato sulla base dell'esatto peso corporeo del bambino. Il volume calcolato deve essere arrotondato alla tacca graduata più vicina sul dosatore. Se il volume calcolato è equidistante da due tacche graduate, utilizzare la tacca graduata maggiore (vedere Modo di somministrazione).

Dosi di monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale **da assumere due volte al giorno**, per bambini di almeno 2 anni di età **con peso compreso tra 10 e meno di 40 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg)	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg)
Dose iniziale						Dose massima raccomandata
Dosatore raccomandato:	Siringa da 10 mL per volumi compresi tra 1 mL e 20 mL * Bicchiere dosatore da 30 mL per volumi superiori a 20 mL					
Peso	Volume somministrato					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17,5 mL (175 mg)	21 mL* (210 mg)

Per volumi compresi tra 1 mL e 20 mL, istruire il paziente sull'utilizzo della siringa per somministrazione orale da 10 mL.
* Per volumi superiori a 20 mL, istruire il paziente sull'utilizzo del bicchiere dosatore da 30 mL.

Dosi di monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale **da assumere due volte al giorno**, per bambini e adolescenti **con peso compreso tra 40 kg e meno di 50 kg⁽¹⁾**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata

Dosatore raccomandato: siringa da 10 mL per volumi da 1 a 20 mL
**bicchiere dosatore da 30 mL per volumi superiori a 20 mL

Peso	Volume somministrato				
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22,5 mL* (225 mg)

⁽¹⁾ La dose per gli adolescenti con peso ≥ 50 kg è la stessa di quella per gli adulti.

Per volumi compresi tra 1 mL 20 mL, istruire il paziente sull'utilizzo della siringa per somministrazione orale da 10 mL.
* Per volumi superiori a 20 mL, istruire il paziente sull'utilizzo del bicchiere dosatore da 30 mL.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie dai 4 anni di età o nel trattamento di crisi a esordio parziale dai 2 anni di età)

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana. Sulla base della risposta e della tollerabilità la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. A causa di una clearance aumentata rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 20 kg. Si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg e una dose massima di 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 30 e meno di 50 kg, sebbene negli studi in aperto (vedere paragrafi 4.8 e 5.2) sia stata usata da un piccolo numero di bambini di quest'ultimo gruppo una dose fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die).

Le tabelle riportate di seguito forniscono esempi di volume di sciroppo per assunzione, a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume preciso dello sciroppo deve essere calcolato sulla base dell'esatto peso corporeo del bambino. Il volume calcolato deve essere arrotondato alla tacca graduata più vicina sul dosatore. Se il volume calcolato è equidistante da due tacche graduate, utilizzare la tacca graduata maggiore.

Dosi di terapia aggiuntiva **da assumere due volte al giorno**, per bambini a partire dai 2 anni di età **di peso compreso tra 10 e meno di 20 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata

Dosatore raccomandato: siringa da 10 mL per volumi da 1 a 20 mL

Peso	Volume somministrato					
10 kg	1 mL	2 mL	3 mL	4 mL	5 mL	6 mL

	(10 mg)	(20 mg)	(30 mg)	(40 mg)	(50 mg)	(60 mg)
12 kg	1,2 mL (12 mg)	2,4 mL (24 mg)	3,6 mL (36 mg)	4,8 mL (48 mg)	6 mL (60 mg)	7,2 mL (72 mg)
14 kg	1,4 mL (14 mg)	2,8 mL (28 mg)	4,2 mL (42 mg)	5,6 mL (56 mg)	7 mL (70 mg)	8,4 mL (84 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
16 kg	1,6 mL (16 mg)	3,2 mL (32 mg)	4,8 mL (48 mg)	6,4 mL (64 mg)	8 mL (80 mg)	9,6 mL (96 mg)
18 kg	1,8 mL (18 mg)	3,6 mL (36 mg)	5,4 mL (54 mg)	7,2 mL (72 mg)	9 mL (90 mg)	10,8 mL (108 mg)

Dosi di terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 20 kg e meno di 30 kg

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg)	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)
	Dose iniziale				
	Dose massima raccomandata				
Dosatore raccomandato: siringa da 10 mL per volumi da 1 a 20 mL					
Peso	Volume somministrato				
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
22 kg	2,2 mL (22 mg)	4,4 mL (44 mg)	6,6 mL (66 mg)	8,8 mL (88 mg)	11 mL (110 mg)
24 kg	2,4 mL (24 mg)	4,8 mL (48 mg)	7,2 mL (72 mg)	9,6 mL (96 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)
26 kg	2,6 mL (26 mg)	5,2 mL* (52 mg)	7,8 mL (78 mg)	10,4 mL (104 mg)	13 mL (130 mg)
28 kg	2,8 mL (28 mg)	5,6 mL* (56 mg)	8,4 mL (84 mg)	11,2 mL (112 mg)	14 mL (140 mg)

Dosi di terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 30 kg e meno di 50 kg

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg)	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)
	Dose iniziale			
	Dose massima raccomandata			
Dosatore raccomandato: siringa da 10 mL per volumi da 1 a 20 mL				
Peso	Volume somministrato			
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

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)

Negli adolescenti e nei bambini con peso pari o superiore a 50 kg, e negli adulti, 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 e 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 grave aritmia cardiaca 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

Se lacosamide deve essere sospesa, si raccomanda di ridurre la dose gradualmente con riduzioni settimanali di 4 mg/kg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo inferiore ai 50 kg) o di 200 mg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 50 kg) rispettivamente per i pazienti che hanno raggiunto una dose di lacosamide ≥ 6 mg/kg/giorno o di ≥ 300 mg/kg/giorno. Si può prendere in considerazione una riduzione graduale più lenta con diminuzioni settimanali di 2 mg/kg/giorno o 100 mg/giorno, se necessario dal punto di vista medico.

Nei pazienti che sviluppano grave aritmia cardiaca deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio clinico 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 ($CL_{CR} > 30$ 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 negli adulti con compromissione renale severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale, 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 compromissione renale severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) e in quelli con nefropatia allo stadio terminale, 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 nefropatia allo stadio terminale 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 severa (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica severa 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

L'uso di lacosamide non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 4 anni nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie e in bambini di età inferiore a 2 anni nel trattamento di crisi ad esordio parziale, dal momento che i dati su, rispettivamente, sicurezza ed efficacia in questi gruppi di età sono limitati.

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.

Modo di somministrazione

Lacosamide sciroppo deve essere assunto per via orale.

Il flacone contenente Vimpat sciroppo deve essere agitato bene prima dell'uso. Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

Lacosamide sciroppo è dotato di:

- un bicchiere dosatore da 30 mL. Un bicchiere dosatore pieno (30 mL) corrisponde a 300 mg di lacosamide. Il volume minimo è 5 mL, corrispondente a 50 mg di lacosamide. A partire dalla tacca graduata di 5 mL, ciascuna tacca corrisponde a 5 mL ossia a 50 mg di lacosamide;
- una siringa per somministrazione orale da 10 mL (tacche graduate nere) con un adattatore. Una siringa per somministrazione orale piena (10 mL) corrisponde a 100 mg di lacosamide. Il volume prelevabile minimo è 1 mL, corrispondente a 10 mg di lacosamide. A partire dalla tacca graduata di 1 mL, ciascuna tacca corrisponde a 0,25 mL ossia a 2,5 mg di lacosamide.

Il medico deve istruire il paziente sul dispositivo dosatore appropriato da usare.

Se la dose necessaria è compresa tra 10 mg (1 mL) e 100 mg (10 mL), si deve utilizzare la siringa per somministrazione orale da 10 mL.

Se la dose necessaria è compresa tra 100 mg (10 mL) e 200 mg (20 mL), si deve utilizzare per due volte la siringa per somministrazione orale da 10 mL.

Se la dose necessaria è superiore ai 200 mg (20 mL) si deve utilizzare il bicchiere dosatore da 30 mL. La dose deve essere approssimata alla tacca graduata più vicina.

Le istruzioni per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

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 cardiopatie severe (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 influenzino 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). In pazienti con patologie proaritmiche è stata riportata tachiaritmia ventricolare. In casi rari questi eventi hanno portato ad asistolia, arresto cardiaco e morte in pazienti con patologie proaritmiche preesistenti.

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi dell'aritmia cardiaca (per es. polso lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento e 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, l'osservazione del beneficio derivato 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.

Eccipienti

Eccipienti che possono causare intolleranza

Vimpat sciroppo contiene metile paraidrossibenzoato sodico (E219), che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Vimpat sciroppo contiene sorbitolo (E420). Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Il sorbitolo può causare disturbi gastrointestinali e avere un leggero effetto lassativo.

Vimpat sciroppo contiene aspartame (E951), una fonte di fenilalanina, che può essere dannosa per soggetti con fenilchetonuria. Non sono disponibili dati clinici né dati pre clinici per valutare l'uso di aspartame nei lattanti al di sotto delle 12 settimane di età.

Vimpat sciroppo contiene propilene glicole (E1520).

Contenuto di sodio

Vimpat sciroppo contiene 1,42 mg di sodio per mL, equivalente allo 0,07 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Contenuto di potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per 60 mL, cioè essenzialmente "senza potassio".

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 di midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} di midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di 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 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 da carbamazepina e da 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, 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 di 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

Donne in età fertile

In caso di donne in età fertile che assumono lacosamide i medici devono discutere di pianificazione familiare e contraccezione (vedere Gravidanza).

Se una donna decide di intraprendere una gravidanza, l'uso di lacosamide dovrà essere attentamente rivalutato.

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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 (≥ 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 severità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

In tutti questi studi clinici 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 (≥ 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 PGTC è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo su crisi ad esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTC 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 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 a 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 e del 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			Anormalità nei test di funzionalità epatica ⁽²⁾ Aumento degli enzimi epatici (> 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Stanchezza Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismi, intossicazioni 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⁾ Riportate 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 Vimpat 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 clinici controllati con placebo (255 pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni e 343 pazienti di età compresa tra 4 e meno di 17 anni) e in aperto (847 pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni) in terapia aggiuntiva nei pazienti pediatrici con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Poiché i dati disponibili nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono limitati, il trattamento con lacosamide non è indicato in questa fascia di età.

Le reazioni avverse aggiuntive osservate nella popolazione pediatrica sono state ipersensibilità, nasofaringite, faringite, appetito ridotto, comportamento anormale e letargia. La sonnolenza è stata riportata più frequentemente nella popolazione pediatrica ($\geq 1/10$) rispetto a quella adulta (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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 nell'[allegato V](#).

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 400 mg 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 (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 modelli animali di crisi parziali e generalizzate primarie ed ha ritardato l'insorgere del kindling.

In studi pre-clinici, lacosamide, in associazione 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 una fisiopatologia e un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 2 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 clinico 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 ≤ 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 del 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 range 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 lacosamide e quello 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 lacosamide rispetto al 33,3 % del gruppo 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 lacosamide e 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio clinico 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, 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. Vimpat compresse e Vimpat sciroppo orale sono bioequivalenti. 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 severa e in pazienti con nefropatia

allo stadio terminale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.

L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente 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 severa. Nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, 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 nella nefropatia allo stadio terminale 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 severa (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 sei studi clinici randomizzati, controllati con placebo e cinque studi in aperto su 1655 pazienti adulti e pediatrici con epilessia, di età compresa tra 1 mese e 17 anni. Tre di questi studi sono stati condotti su adulti, 7 su pazienti pediatrici e 1 su una popolazione mista. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno e non dovevano superare i 600 mg/die.

La clearance plasmatica tipica era di 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h e 1,34 L/h rispettivamente per pazienti pediatrici del peso di 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,74 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 prontamente 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

Glicerolo (E422)

Carmellosa sodica

Sorbitolo liquido (crystallizzabile) (E420)

Glicole polietilenico 4000

Sodio cloruro

Acido citrico anidro

Acesulfame potassico (E950)

Metile paraidrossibenzoato sodico (E219)

Aroma fragola (contiene glicole propilenico (E1520), maltolo)

Aroma di mascheramento (contiene glicole propilenico (E1520), aspartame (E951), acesulfame potassico (E950), maltolo, acqua deionizzata)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flacone di vetro ambrato da 200 mL, con tappo a vite in polipropilene bianco, un bicchiere dosatore da 30 mL e una siringa per somministrazione orale da 10 mL (tacche graduate nere) con adattatore.

Un bicchiere dosatore da 30 mL pieno corrisponde a 300 mg di lacosamide. Il volume minimo è di 5 mL e corrisponde a 50 mg di lacosamide. A partire dalla tacca graduata a 5 mL, ciascuna tacca graduata corrisponde a 5 mL, ossia 50 mg di lacosamide (per esempio 2 tacche graduate corrispondono a 100 mg).

Una siringa per somministrazione orale da 10 mL piena corrisponde a 100 mg di lacosamide. Il volume minimo estraibile è 1 mL, corrispondente a 10 mg di lacosamide. A partire dalla tacca graduata a 1 mL, ogni tacca corrisponde a 0,25 mL, ossia 2,5 mg di lacosamide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/08/470/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 agosto 2008

Data del rinnovo più recente: 31 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 10 mg/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 10 mg di lacosamide.

Ogni flaconcino da 20 mL di soluzione per infusione contiene 200 mg di lacosamide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 2,99 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 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

Il medico deve prescrivere la formulazione e la concentrazione più appropriate a seconda del peso e della dose.

La terapia con lacosamide può essere iniziata sia con la somministrazione orale (compresse o sciroppo) sia per via endovenosa (soluzione per infusione). La soluzione per infusione rappresenta un'alternativa per quei pazienti in cui non è temporaneamente possibile la somministrazione orale. La durata complessiva del trattamento con lacosamide per via endovenosa è a discrezione del medico; durante gli studi clinici lacosamide è stata somministrata tramite due infusioni giornaliere per un periodo massimo di 5 giorni in terapia aggiuntiva. Il passaggio dalla somministrazione endovenosa alla terapia orale o viceversa può essere effettuato direttamente, senza titolazione della dose. La dose complessiva giornaliera e la somministrazione suddivisa in due volte al giorno devono essere mantenute. Monitorare attentamente i pazienti con preesistenti difetti della conduzione cardiaca, in trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo PR o con cardiopatie severe (per es. ischemia del miocardio, insufficienza cardiaca) quando la dose di lacosamide è superiore a 400 mg/die (si veda "Modo di somministrazione" qui sotto e il paragrafo 4.4).

Lacosamide deve essere somministrata due volte al giorno (a circa 12 ore di distanza).

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età è sintetizzata nella tabella seguente.

<u>Adolescenti e bambini con peso uguale o superiore a 50 kg, e adulti</u>		
Dose iniziale	Titolazione (fasi incrementali)	Dose massima raccomandata
Monoterapia: 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) o 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) Terapia aggiuntiva: 50 mg due volte al giorno (100 mg/die)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	Monoterapia: fino a 300 mg due volte al giorno (600 mg/die) Terapia aggiuntiva: fino a 200 mg due volte al giorno (400 mg/die)
Dose iniziale alternativa* (se applicabile): 200 mg di dose di carico iniziale seguiti da 100 mg due volte al giorno (200 mg/die)		
<small>*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 dello steady state della concentrazione plasmatica di lacosamide e dell'effetto terapeutico. Questa deve essere somministrata sotto supervisione medica tenendo in considerazione l'incremento potenziale dell'incidenza di grave aritmia cardiaca 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</small>		

<u>Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg</u>		
Dose iniziale	Titolazione (fasi incrementali)	Dose massima raccomandata
Monoterapia e terapia aggiuntiva: 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) in pazienti con peso da ≥ 6 kg a < 50 kg	1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) a intervalli settimanali	Monoterapia: - fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 10 kg a < 40 kg - fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 40 kg a < 50 kg
		Terapia aggiuntiva: - fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 10 kg a < 20 kg - fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 20 kg a < 30 kg - fino a 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) in pazienti da ≥ 30 kg a < 50 kg

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

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) in base alla valutazione da 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 200 mg due volte al giorno (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 (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die).
 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 200 mg due volte al giorno (400 mg/die).

Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg

La dose è stabilita in base al peso corporeo.

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana.
 Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. Nei bambini con peso da 10 kg a meno di 40 kg si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die). Nei bambini con peso da 40 kg a meno di 50 kg si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die).

Le tabelle riportate di seguito forniscono esempi del volume di soluzione per infusione per ciascuna somministrazione, a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume preciso della soluzione per infusione deve essere calcolato sulla base dell'esatto peso corporeo del bambino.

Dosi di monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale **da assumere due volte al giorno**, per bambini di almeno 2 anni di età **con peso da 10 kg a meno di 40 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata
Peso	Volume somministrato					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17,5 mL (175 mg)	21 mL (210 mg)

Dosi di monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale **da assumere due volte al giorno**, per bambini e adolescenti **con peso compreso tra 40 kg e meno di 50 kg⁽¹⁾**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
-----------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata
Peso	Volume somministrato				
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22,5 mL (225 mg)

⁽¹⁾ La dose per gli adolescenti con peso ≥ 50 kg è la stessa di quella per gli adulti.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie dai 4 anni di età o nel trattamento di crisi a esordio parziale dai 2 anni di età)

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana. Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. A causa di una clearance aumentata rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 20 kg. Si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg e una dose massima di 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 30 e meno di 50 kg, sebbene negli studi in aperto (vedere paragrafi 4.8 e 5.2) sia stata usata da un piccolo numero di bambini di quest'ultimo gruppo una dose fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die).

Le tabelle riportate sotto forniscono esempi di volume di soluzione per infusione per somministrazione, a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume preciso della soluzione per infusione deve essere calcolato sulla base dell'esatto peso corporeo del bambino.

Dosi di terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini a partire dai 2 anni di età, con peso da 10 kg a meno di 20 kg

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata
Peso	Volume somministrato					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)

Dosi di terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 20 kg e meno di 30 kg

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata
Peso	Volume somministrato				
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)

25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)
-------	-------------------	-----------------	-------------------	-------------------	---------------------

Dosi di terapia aggiuntiva **da assumere due volte al giorno** per bambini e adolescenti **con peso compreso tra 30 kg e meno di 50 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
Dose prescritta	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg) Dose massima raccomandata
Peso	Volume somministrato			
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

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)

Negli adolescenti e nei bambini con peso pari o superiore a 50 kg 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 e 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 grave aritmia cardiaca 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

Se lacosamide deve essere sospesa, si raccomanda di ridurre la dose gradualmente con riduzioni settimanali di 4 mg/kg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo inferiore ai 50 kg) o di 200 mg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 50 kg) rispettivamente per i pazienti che hanno raggiunto una dose di lacosamide ≥ 6 mg/kg/giorno o di ≥ 300 mg/kg/giorno. Si può prendere in considerazione una riduzione graduale più lenta con diminuzioni settimanali di 2 mg/kg/giorno o 100 mg/giorno, se necessario dal punto di vista medico.

Nei pazienti che sviluppano grave aritmia cardiaca deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio clinico 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 ($CL_{CR} > 30$ 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 severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale, 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 compromissione renale severa ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) e in quelli con nefropatia allo stadio terminale, 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 nefropatia allo stadio terminale 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 severa (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica severa 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

L'uso di lacosamide non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 4 anni nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie e in bambini di età inferiore ai 2 anni nel trattamento di crisi ad esordio parziale, dal momento che i dati su sicurezza ed efficacia in questi gruppi di età sono limitati.

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.

Modo di somministrazione

La soluzione per infusione viene somministrata in un periodo di tempo compreso fra 15 e 60 minuti, due volte al giorno. Per somministrazioni superiori a 200 mg per infusione (ovvero superiori a 400 mg/die) è preferibile una durata dell'infusione di almeno 30 minuti. Vimpat soluzione per infusione può essere somministrata per via endovenosa senza ulteriore diluizione oppure può essere diluita con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) soluzione iniettabile, glucosio 50 mg/mL (5 %) soluzione iniettabile o Ringer lattato soluzione iniettabile.

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 cardiopatie severe (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 influenzino 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). In pazienti con patologie proaritmiche è stata riportata tachiaritmia ventricolare. In casi rari questi eventi hanno portato ad asistolia, arresto cardiaco e morte in pazienti con patologie proaritmiche preesistenti.

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi dell'aritmia cardiaca (per es. polso lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento e 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).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 59,8 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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, l'osservazione del beneficio derivato 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 pediatriche con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

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 di midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} di midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di 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 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 da carbamazepina e da 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, 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 di 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

Donne in età fertile

In caso di donne in età fertile che assumono lacosamide i medici devono discutere di pianificazione familiare e contraccezione (vedere Gravidanza).

Se una donna decide di intraprendere una gravidanza, l'uso di lacosamide dovrà essere attentamente rivalutato.

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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 severità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

In tutti questi studi clinici 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 PGTCs è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli 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 a 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 e del 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			Anormalità nei test di funzionalità epatica ⁽²⁾ Aumento degli enzimi epatici (> 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Stanchezza Irritabilità Sentirsi ubriaco Dolore o fastidio in sede di iniezione ⁽⁴⁾ Irritazione ⁽⁴⁾	Eritema ⁽⁴⁾	
Traumatismi, intossicazioni 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⁾ Riportate in studi su PGTCs.

⁽⁴⁾ Reazioni avverse locali associate alla somministrazione endovenosa.

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 ≥ 3 x LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7 % (7/935) dei pazienti trattati con Vimpat 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 clinici controllati con placebo (255 pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni e 343 pazienti di età compresa tra 4 e meno di 17 anni) e in aperto (847 pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni) in terapia aggiuntiva nei pazienti pediatrici con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Poiché i dati disponibili nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono limitati, il trattamento con lacosamide non è indicato in questa fascia di età.

Le reazioni avverse aggiuntive osservate nella popolazione pediatrica sono state ipertensione, nasofaringite, faringite, appetito ridotto, comportamento anormale e letargia. La sonnolenza è stata riportata più frequentemente nella popolazione pediatrica ($\geq 1/10$) rispetto a quella adulta (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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 ≥ 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 nell'[allegato V](#).

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 400 mg 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 (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 modelli animali di crisi parziali e generalizzate primarie ed ha ritardato l'insorgere del kindling.

In studi pre-clinici, lacosamide, in associazione 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 una fisiopatologia e un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 2 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 clinico 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 del 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 range 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 lacosamide e quello 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 lacosamide rispetto al 33,3 % del gruppo 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 lacosamide e 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio clinico 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, 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 pediatriche erano coerenti con i risultati della popolazione generale per gli endpoint primari, secondari e per altri endpoint di efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione endovenosa, il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) viene raggiunto al termine dell'infusione. La concentrazione plasmatica aumenta proporzionalmente alla dose in seguito a somministrazione orale (100-800 mg) ed endovenosa (50-300 mg).

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 severa e in pazienti con nefropatia allo stadio terminale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane

invariata.

L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente 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 severa. Nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, 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 nella nefropatia allo stadio terminale 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 severa (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 sei studi clinici randomizzati, controllati con placebo e cinque studi in aperto su 1655 pazienti adulti e pediatrici con epilessia di età compresa tra 1 mese e 17 anni. Tre di questi studi sono stati condotti su adulti, 7 su pazienti pediatrici e 1 su una popolazione mista. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno e non dovevano superare i 600 mg/die.

La clearance plasmatica tipica era di 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h e 1,34 L/h rispettivamente per pazienti pediatrici di 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,74 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 prontamente 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

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio cloruro

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La soluzione è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a temperature fino a 25°C se miscelata con i diluenti indicati nel paragrafo 6.6 e conservata in flaconi di vetro o sacche di PVC.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e la durata di conservazione del prodotto fino al suo utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore; il prodotto deve essere conservato per un tempo non superiore a 24 ore a temperatura tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche, controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I con un tappo di chiusura di gomma di clorobutile ricoperto da un fluoropolimero.

Confezioni da 1x20 mL e da 5x20 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto contenente corpi estranei o con un'alterazione del colore non deve essere usato. Questo medicinale è monouso, qualsiasi quantitativo di soluzione inutilizzata deve essere gettato. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vimpat soluzione per infusione è fisicamente compatibile e chimicamente stabile per almeno 24 ore quando miscelata con i seguenti diluenti e conservata in flaconi di vetro o sacche di PVC a temperature non superiori ai 25°C.

Diluenti:

sodio cloruro 9 mg/mL (0.9 %) soluzione iniettabile

glucosio 50 mg/mL (5 %) soluzione iniettabile

Ringer lattato soluzione iniettabile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

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

EU/1/08/470/016-017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2008

Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Aesica Pharmaceuticals GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
D-40789 Monheim am Rhein
Germania

oppure

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine- l'Alleud
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)