

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film
Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film
Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film
Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

Eccipienti con effetti noti:

50 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,105 mg di lecitina di soia
100 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,210 mg di lecitina di soia
150 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,315 mg di lecitina di soia
200 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,420 mg di lecitina di soia

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 10,3 x 4,8 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "50" sul lato opposto della compressa.

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film

Comprese giallo scuro rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 13,0 x 6,0 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "100" sul lato opposto della compressa.

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film

Comprese salmone rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 15,0 x 6,9 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "150" sul lato opposto della compressa.

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

Compresse blu rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 16,4 x 7,6 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "200" sul lato opposto della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lacosamide Accord è indicato come monoterapia e come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

Nel caso in cui si salti una dose, il paziente deve essere istruito ad assumere immediatamente la dose dimenticata ed assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Se il paziente si rende conto della dose dimenticata a meno di 6 ore da quella successiva, egli deve essere istruito ad attendere fino al consueto orario programmato per la dose di lacosamide successiva. I pazienti non devono assumere una doppia dose.

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

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

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

Monoterapia

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

Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno in base alla valutazione 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

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

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

Inizio del trattamento con lacosamide con una dose di carico

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 delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una dose di carico non è stata studiata in condizioni acute come lo stato epilettico.

Interruzione del trattamento

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

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

Compromissione epatica

È raccomandata una dose massima di 300 mg/die nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato.

La titolazione in questi pazienti deve essere effettuata con cautela, tenendo in considerazione un eventuale compromissione renale coesistente. Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti una dose di carico di 200 mg può essere presa in considerazione, ma deve essere eseguita con cautela una successiva titolazione della dose (> 200 mg al giorno). Sulla base dei dati negli adulti, nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con compromissione epatica di grado da lieve a moderato, si deve applicare una riduzione del 25 % della dose massima. La farmacocinetica di

lacosamide non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Potrebbe risultare necessario un aggiustamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

Popolazione pediatrica

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

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg

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

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

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

Monoterapia

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

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

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

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

Terapia aggiuntiva

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

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 20 kg, a causa di una maggiore clearance rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 20 e i 30 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die e nei bambini di peso compreso fra i 30 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 8 mg/kg/die, sebbene in studi in aperto (vedere i paragrafi 4.8 e 5.2), una dose fino a 12 mg/kg/die sia stata utilizzata da un piccolo numero di questi bambini.

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

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana

Dose massima raccomandata in pazienti < 20 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 20 kg fino a < 30 kg	fino a 10 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 30 kg fino a < 50 kg	fino a 8 mg/kg/die

Dose di carico

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

Bambini di età inferiore ai 4 anni

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Idea e comportamento suicida

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

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

Ritmo e conduzione cardiaca

Durante gli studi clinici con lacosamide, è stato osservato un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo PR. Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti con preesistenti difetti della conduzione cardiaca, con gravi cardiopatie (per es. anamnesi di infarto del miocardio o insufficienza cardiaca), in pazienti anziani o quando lacosamide è utilizzata in associazione con prodotti che notoriamente portano ad un prolungamento dell'intervallo PR.

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.

Nell'esperienza post-marketing è stato riportato blocco AV di secondo grado o superiore. Negli studi clinici controllati con placebo con lacosamide 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 (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi del blocco AV di secondo grado o superiore (ad es. polso lento o irregolare, sensazione di stordimento e svenimento) e dei sintomi della fibrillazione e del flutter atriale (ad es. palpitazioni, polso rapido o irregolare, mancanza di respiro). I

pazienti devono essere avvisati di consultare il medico qualora si presenti uno qualsiasi di 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 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.

Eccipienti

Lacosamide Accord contiene lecitina di soia. Per cui sarà necessario usare cautela con questo medicinale nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

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 (es. carbamazepina, lamotrigina, eslicarbazepina, pregabalin), ed in pazienti trattati con antiaritmici di classe I. 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, 2B6 e 2C9 né inibizione dei citocromi CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 e 2E1. Uno studio condotto *in vitro* ha dimostrato che lacosamide non viene trasportata dalla P-glicoproteina a livello intestinale. Dati *in vitro* dimostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato.

Dati *in vivo*

Lacosamide non inibisce o induce i citocromi CYP2C19 e CYP3A4 in maniera clinicamente rilevante. Lacosamide non ha influenzato l'AUC del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30%). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno).

L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo ad una variazione clinicamente rilevante dell'esposizione a lacosamide. Di conseguenza, è improbabile che inibitori moderati del CYP2C19 influenzino l'esposizione sistemica a lacosamide in maniera clinicamente rilevante.

Si raccomanda cautela nel trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo) e del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina), che possono portare ad un incremento nell'esposizione sistemica a lacosamide. Tali interazioni non sono state accertate *in vivo*, ma sono possibili sulla base dei dati *in vitro*.

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

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Altre

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

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

Rischio correlato a lacosamide

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

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

Allattamento

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 gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

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

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

Sulla base dell'analisi dei dati provenienti da un 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.

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	Disturbo dell'equilibrio Coordinazione anormale Compromissione della memoria Disturbo cognitivo Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia	Sincope ⁽²⁾	Convulsione ⁽³⁾
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)	
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		Spasmi muscolari		

connettivo				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Affaticamento Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

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

(2) Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

(3) Riportata in studi in aperto.

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 stato 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 controllati con lacosamide sono state osservate anormalità 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 $\geq 3 \times$ LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7% (7/935) dei pazienti trattati con lacosamide e nello 0% (0/356) dei pazienti trattati con placebo.

Reazioni di ipersensibilità multiorgano

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

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di lacosamide in studi in aperto in terapia aggiuntiva nei bambini di età compresa fra i 4 e i 16 anni è coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Le reazioni avverse più frequenti nella popolazione pediatrica sono state vomito (17,1 %), capogiro (16,7 %), sonnolenza (12,1 %), cefalea (11,7 %) e convulsione (10,1 %). Altre reazioni avverse registrate nei bambini sono state diminuzione dell'appetito (6,6 %), letargia (4,3 %) e comportamento anormale (1,9 %).

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 combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione adulta

Monoterapia

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

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

Conversione alla monoterapia

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

Terapia aggiuntiva

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lacosamide è rapidamente e completamente assorbita in seguito a somministrazione orale. La biodisponibilità orale di lacosamide compresse è prossima al 100 %. In seguito a somministrazione orale, la concentrazione plasmatica di lacosamide immodificata aumenta rapidamente e raggiunge la C_{max} approssimativamente tra 0,5 e 4 ore dopo l'assunzione. Velocità ed entità dell'assorbimento non sono influenzate dal cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Eliminazione

Le principali vie di eliminazione di lacosamide dal circolo sistemico sono rappresentate dall'escrezione renale e dalla biotrasformazione. In seguito a somministrazione orale ed endovenosa di lacosamide marcata, approssimativamente il 95% della radioattività somministrata è stata riscontrata

nelle urine, e meno dello 0,5% nelle feci. L'emivita di lacosamide è di circa 13 ore. La farmacocinetica è dose-dipendente e costante nel tempo, con scarsa variabilità intra- ed inter-paziente. In seguito a doppia somministrazione giornaliera, lo steady state è raggiunto nell'arco di 3 giorni. La concentrazione plasmatica aumenta con un fattore di accumulazione approssimativamente pari a 2.

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

Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

Sesso

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

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

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

Anziani (oltre i 65 anni di età)

In uno studio in soggetti anziani di entrambi i sessi, che ha incluso 4 pazienti al di sopra dei 75 anni, l'AUC è risultata aumentata circa del 30% negli uomini e del 50% nelle donne, rispetto a soggetti giovani di sesso maschile. Ciò è dovuto in parte al minor peso corporeo. La differenza normalizzata per il peso corporeo è del 26 e del 23%, rispettivamente. È stato inoltre osservato un aumento nella variabilità dell'esposizione al medicinale. In questo studio, la clearance renale di lacosamide è risultata solo lievemente ridotta nei pazienti anziani.

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

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di lacosamide nella popolazione pediatrica è stato determinato in un'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando dati sparsi sulla concentrazione plasmatica, ottenuti in due studi in aperto su 79 bambini con epilessia, di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 12 mg/kg/die (indipendentemente dalla fascia di peso del bambino) somministrate due volte al giorno, con un massimo di 400 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.

La clearance plasmatica tipica era di 1,08 L/h, 1,40 L/h e 1,92 L/h per i bambini di 20 kg, 30 kg e 50 kg, rispettivamente. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 L/h nei pazienti adulti (70 kg di peso corporeo).

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

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Cros повідone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

Ossido di ferro nero (E172)
Indigotina (E132)
Lecitina di soia

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico
Talco
Titanio diossido (E171)
Lecitina di soia
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lacosamide Accord compresse rivestite con film è confezionato in blister in PVC-PVDC/Alluminio.
Confezioni da 14, 56, 60 e 168 compresse
Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

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

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film
EU/1/17/1230/001-004
EU/1/17/1230/017-018

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film
EU/1/17/1230/005-008
EU/1/17/1230/019-020

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film
EU/1/17/1230/009-012
EU/1/17/1230/021-022

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film
EU/1/17/1230/013-016
EU/1/17/1230/023-024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2017

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film
Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film
Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film
Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

Eccipienti con effetti noti:

50 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,105 mg di lecitina di soia
100 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,210 mg di lecitina di soia
150 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,315 mg di lecitina di soia
200 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 0,420 mg di lecitina di soia

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 10,3 x 4,8 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "50" sul lato opposto della compressa.

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film

Comprese giallo scuro rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 13,0 x 6,0 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "100" sul lato opposto della compressa.

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film

Comprese salmone rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 15,0 x 6,9 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "150" sul lato opposto della compressa.

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

Compresse blu rivestite, di forma ovale, con dimensioni approssimative di 16,4 x 7,6 mm e la scritta "L" impressa su un lato e la scritta "200" sul lato opposto della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lacosamide Accord è indicato come monoterapia e come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età di peso pari o superiore ai 50 kg e in adulti con epilessia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

Nel caso in cui si salti una dose, il paziente deve essere istruito ad assumere immediatamente la dose dimenticata ed assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Se il paziente si rende conto della dose dimenticata a meno di 6 ore da quella successiva, egli deve essere istruito ad attendere fino al consueto orario programmato per la dose di lacosamide successiva. I pazienti non devono assumere una doppia dose.

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

Monoterapia

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

Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno in base alla valutazione 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

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

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

La confezione di inizio terapia di Lacosamide Accord 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 Lacosamide Accord compresse da 50 mg 2 volte al giorno. Durante la seconda settimana il paziente assumerà Lacosamide Accord compresse da 100 mg 2 volte al giorno.

In base alla risposta clinica e alla tollerabilità, Lacosamide Accord compresse da 150 mg potrà essere assunto 2 volte al giorno durante la terza settimana e Lacosamide Accord compresse da 200 mg 2 volte al giorno durante la quarta settimana.

Interruzione del trattamento

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

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 grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con insufficienza renale allo stadio finale. Nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con grave compromissione renale ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) e in quelli con insufficienza renale allo stadio finale, si raccomanda una riduzione del 25 % della dose massima. In tutti i pazienti che richiedono emodialisi, si raccomanda la somministrazione di una dose supplementare, fino al 50% della singola dose utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi. Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale deve essere effettuato con cautela, poiché vi è una esperienza clinica limitata ed esiste la possibilità di accumulo di un metabolita (privo di attività farmacologica nota). 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 grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Potrebbe 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 4 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 4 anni

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

Modo di somministrazione

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

o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla lecitina di soia 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 preesistenti difetti della conduzione cardiaca, con gravi cardiopatie (per es. anamnesi di infarto del miocardio o insufficienza cardiaca), in pazienti anziani o quando lacosamide è utilizzata in associazione con prodotti che notoriamente portano ad un prolungamento dell'intervallo PR.

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.

Nell'esperienza post-marketing è stato riportato blocco AV di secondo grado o superiore. Negli studi clinici controllati con placebo con lacosamide 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 (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi del blocco AV di secondo grado o superiore (ad es. polso lento o irregolare, sensazione di stordimento e svenimento) e dei sintomi della fibrillazione e del flutter atriale (ad es. palpitazioni, polso rapido o irregolare, mancanza di respiro). I pazienti devono essere avvisati di consultare il medico qualora si presenti uno qualsiasi di 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 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.

Eccipienti

Lacosamide Accord contiene lecitina di soia. Per cui sarà necessario usare cautela con questo

medicinale nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

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 (es. carbamazepina, lamotrigina, eslicarbazepina, pregabalin), ed in pazienti trattati con antiaritmici di classe I. 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, 2B6 e 2C9 né inibizione dei citocromi CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 e 2E1. Uno studio condotto *in vitro* ha dimostrato che lacosamide non viene trasportata dalla P-glicoproteina a livello intestinale. Dati *in vitro* dimostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato.

Dati *in vivo*

Lacosamide non inibisce o induce i citocromi CYP2C19 e CYP3A4 in maniera clinicamente rilevante. Lacosamide non ha influenzato l'AUC del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30%). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno).

L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo ad una variazione clinicamente rilevante dell'esposizione a lacosamide. Di conseguenza, è improbabile che inibitori moderati del CYP2C19 influenzino l'esposizione sistemica a lacosamide in maniera clinicamente rilevante.

Si raccomanda cautela nel trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo) e del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina), che possono portare ad un incremento nell'esposizione sistemica a lacosamide. Tali interazioni non sono state accertate *in vivo*, ma sono possibili sulla base dei dati *in vitro*.

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

Medicinali antiepilettici

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

Contraccettivi orali

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

Altre

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Per tutti i medicinali antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie delle donne con epilessia sottoposte a trattamento con farmaci antiepilettici, 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 gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

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

Sulla base dell'analisi dei dati provenienti da un 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.

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	Disturbo dell'equilibrio Coordinazione anormale Compromissione della memoria Disturbo cognitivo Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia	Sincope ⁽²⁾	Convulsione ⁽³⁾
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)	
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Affaticamento Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismo,		Cadute		

avvelenamento e complicazioni da procedura		Lacerazione della cute Contusione		
--	--	--------------------------------------	--	--

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

(2) Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

(3) Riportata in studi in aperto.

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 stato 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 controllati con lacosamide 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 $\geq 3 \times$ LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7% (7/935) dei pazienti trattati con lacosamide e nello 0% (0/356) dei pazienti trattati con placebo.

Reazioni di ipersensibilità multiorgano

In pazienti trattati con alcuni medicinali farmaci 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 in aperto in terapia aggiuntiva nei bambini di età compresa fra i 4 e i 16 anni è coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Le reazioni avverse più frequenti nella popolazione pediatrica sono state vomito (17,1 %), capogiro (16,7 %), sonnolenza (12,1 %), cefalea (11,7 %) e convulsione (10,1 %). Altre reazioni avverse registrate nei bambini sono state diminuzione dell'appetito (6,6 %), letargia (4,3 %) e comportamento anormale (1,9 %).

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 combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica

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 un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 4 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 4 anni di età è stata estrapolata da dati

di adolescenti e adulti con crisi ad esordio parziale, per i quali si prevedeva una risposta simile, a condizione che fossero stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica (vedere paragrafo 4.2) e che ne fosse stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lacosamide è rapidamente e completamente assorbita in seguito a somministrazione orale. La biodisponibilità orale di lacosamide compresse è prossima al 100 %. In seguito a somministrazione orale, la concentrazione plasmatica di lacosamide immodificata aumenta rapidamente e raggiunge la C_{max} approssimativamente tra 0,5 e 4 ore dopo l'assunzione. Velocità ed entità dell'assorbimento non sono influenzate dal cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il 95% della dose somministrata viene escreta nelle urine come lacosamide e metaboliti. Il metabolismo di lacosamide non è stato completamente caratterizzato. I principali composti escreti con le urine sono lacosamide immodificata (approssimativamente il 40% della dose) e il suo metabolita O-demetilato (meno del 30%). Una frazione polare ipotizzata essere un derivato della serina si riscontra approssimativamente per il 20% nelle urine, ma è stata rilevata in piccole quantità (0-2%) nel plasma di alcuni soggetti. Piccole quantità di ulteriori metaboliti (0,5-2%) sono state riscontrate nelle urine. Dati *in vitro* mostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato, tuttavia non si ha la conferma *in vivo* del principale isoenzima coinvolto. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a lacosamide dal confronto della sua farmacocinetica in soggetti definiti "metabolizzatori rapidi" (con un CYP2C19 funzionale) e "metabolizzatori lenti" (in assenza di un CYP2C19 funzionale). Inoltre, uno studio di interazione con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) non ha mostrato alterazioni clinicamente rilevanti nelle concentrazioni plasmatiche di lacosamide, indicando quindi che tale via metabolica è di scarsa importanza. La concentrazione plasmatica di O-demetil-lacosamide è approssimativamente pari al 15% della concentrazione plasmatica di lacosamide. Questo metabolita principale non ha alcuna attività farmacologica nota.

Eliminazione

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

Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

Sesso

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

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

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

Anziani (oltre i 65 anni di età)

In uno studio in soggetti anziani di entrambi i sessi, che ha incluso 4 pazienti al di sopra dei 75 anni, l'AUC è risultata aumentata circa del 30% negli uomini e del 50% nelle donne, rispetto a soggetti giovani di sesso maschile. Ciò è dovuto in parte al minor peso corporeo. La differenza normalizzata per il peso corporeo è del 26 e del 23%, rispettivamente. È stato inoltre osservato un aumento nella variabilità dell'esposizione al medicinale. In questo studio, la clearance renale di lacosamide è risultata solo lievemente ridotta nei pazienti anziani.

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

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di lacosamide nella popolazione pediatrica è stato determinato in un'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando dati sparsi sulla concentrazione plasmatica, ottenuti in due studi in aperto su 79 bambini con epilessia, di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 12 mg/kg/die (indipendentemente dalla fascia di peso del bambino) somministrate due volte al giorno, con un massimo di 400 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.

La clearance plasmatica tipica era di 1,08 L/h, 1,40 L/h e 1,92 L/h per i bambini di 20 kg, 30 kg e 50 kg, rispettivamente. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 L/h nei pazienti adulti (70 kg di peso corporeo).

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

Lacosamide Accord 50 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crosprovidone Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

Lacosamide Accord 100 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crosprovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

Lacosamide Accord 150 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

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

Lacosamide Accord 200 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (L)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico
Talco
Titanio diossido (E171)
Lecitina di soia
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lacosamide Accord compresse rivestite con film è confezionato in blister in PVC-PVDC Alluminio. La confezione per l'inizio della terapia contiene 4 astucci, ciascuno contenente 14 compresse da 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

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

EU/1/17/1230/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2017

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. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Ltd
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex
HA1 4HF
REGNO UNITO

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcellona
SPAGNA

Wessling Hungary Kft.
Foti ut 56
1047 Budapest
UNGHERIA

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 DI 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea per i 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)

Agenzia Italiana del Farmaco