

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lacosamide/Teva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lacosamide/Teva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lacosamide/Teva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lacosamide/Teva 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

50 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg λακοσαμίδης.
100 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λακοσαμίδης.
150 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λακοσαμίδης.
200 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λακοσαμίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

100 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,02 mg Κίτρινο (E 110).
150 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,29 mg Κίτρινο (E 110).
200 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,11 mg Ερυθρό (E 124).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

50 mg: Ροζ, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «50» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις: 9,7 x 4,3 mm περίπου.
100 mg: Κίτρινα, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «100» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις: 12,1 x 5,4 mm περίπου.
150 mg: Πορτοκαλί, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «150» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις: 14,0 x 6,6 mm περίπου.
200 mg: Μπλε, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «200» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις: 15,6 x 7,8 mm περίπου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lacosamide/Teva ενδείκνυται ως μονοθεραπεία και ως συμπληρωματική αγωγή για την θεραπεία επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 4 ετών που πάσχουν από επιληψία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η λακοσαμίδη πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα (συνήθως μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ζητηθεί από τον ασθενή να λάβει αμέσως τη χαμένη δόση, και έπειτα να λάβει την επόμενη δόση της λακοσαμίδης στον προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ο ασθενής παρατηρήσει ότι ξέχασε τη δόση εντός 6 ωρών από την επόμενη, θα πρέπει να του ζητηθεί να περιμένει και να λάβει την επόμενη δόση λακοσαμίδης στον προγραμματισμένο χρόνο. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν διπλή δόση.

Έφηβοι και παιδιά με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg, και ενήλικες

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τη συνιστώμενη δοσολογία για έφηβους και παιδιά με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg, και για ενήλικες. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Μονοθεραπεία	Συμπληρωματική θεραπεία
Δόση έναρξης	100 mg/ημέρα ή 200 mg/ημέρα	100 mg/ημέρα
Μοναδική δόση φόρτισης (εάν εφαρμόζεται)	200 mg	200 mg
Τιτλοποίηση της δόσης (σταδιακά βήματα)	50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/ημέρα) σε εβδομαδιαία διαστήματα	50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/ημέρα) σε εβδομαδιαία διαστήματα
Μέγιστη συνιστώμενη δόση	έως 600 mg/ημέρα	έως 400 mg/ημέρα

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα, η οποία πρέπει να αυξηθεί μετά από μια εβδομάδα σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Η θεραπεία με λακοσαμίδα μπορεί επίσης να ξεκινήσει με μια δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα, βάσει της ιατρικής αξιολόγησης της σχέσης μεταξύ της απαιτούμενης μείωσης των κρίσεων και της πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/ημέρα) σε εβδομαδιαία διαστήματα, μέχρι μια μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 300 mg δύο φορές την ημέρα (600 mg/ημέρα).

Για τους ασθενείς που έχουν επιτύχει δόση μεγαλύτερη των 400 mg/ημέρα και για τους οποίους απαιτείται πρόσθετο αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ακολουθείται η παρακάτω δοσολογία που συνιστάται για επικουρική θεραπεία.

Επικουρική θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα, η οποία θα πρέπει να αυξηθεί σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα μετά από μία εβδομάδα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, η δόση συντήρησης μπορεί, σε εβδομαδιαία διαστήματα, να αυξηθεί περαιτέρω κατά 50 mg δύο φορές την ημέρα (ημερήσια δόση 100 mg), μέχρι μια μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg (200 mg δύο φορές την ημέρα).

Έναρξη της θεραπείας με λακοσαμίδα με δόση φόρτισης

Η θεραπεία με λακοσαμίδα μπορεί επίσης να ξεκινήσει με μια μοναδική δόση φόρτισης των 200 mg, η οποία θα ακολουθείται περίπου 12 ώρες μετά από μία δόση συντήρησης των 100 mg δύο φορές ημερησίως (200 mg/ημέρα). Μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή, όπως περιγράφεται παραπάνω. Δόση φόρτισης μπορεί να χορηγηθεί κατά την αντιμετώπιση ιατρικών καταστάσεων όπου είναι δικαιολογημένη η ταχεία επίτευξη σταθερών επιπέδων λακοσαμίδης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος. Η δόση φόρτισης θα πρέπει να χορηγείται κάτω από ιατρική παρακολούθηση

λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας και ανεπιθύμητων ενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.8). Η χορήγηση δόσης φόρτισης δεν έχει μελετηθεί σε οξείες ιατρικές καταστάσεις όπως το status epilepticus.

Διακοπή

Σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική, εάν η λακοσαμίδη πρέπει να διακοπεί, συνιστάται αυτό να γίνει σταδιακά (π.χ. η ημερήσια δόση να μειωθεί σταδιακά κατά 200 mg/εβδομάδα).

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, θα πρέπει να διενεργείται κλινική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου και, εάν χρειάζεται, να διακόπτεται η λήψη λακοσαμίδης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να εξετασθεί η συσχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της νεφρικής κάθαρσης με αύξηση των επιπέδων AUC (βλ. ακόλουθη παράγραφο "νεφρική δυσλειτουργία" και παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα για την επιληψία σε ηλικιωμένους ειδικά σε δόσεις άνω των 400 mg/ημέρα είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg και σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση δόσης φόρτισης 200 mg αλλά περαιτέρω τιτλοποίηση της δόσης (> 200 mg ημερησίως) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg και σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου συνιστάται μέγιστη δόση 250 mg/ημέρα και η τιτλοποίηση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται η χορήγηση δόσης φόρτισης, θα πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση 100 mg που θα ακολουθείται από 50 mg δύο φορές την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος μικρότερο των 50 kg με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) και σε εκείνους με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, συστήνεται μείωση της μέγιστης δόσης κατά 25 %. Για όλους τους ασθενείς με ανάγκη αιμοδιύλισης, συνιστάται συμπλήρωση κατά 50% της διαιρεμένης ημερήσιας δόσης αμέσως μετά το τέλος της αιμοδιύλισης. Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία και συσσώρευση ενός μεταβολίτη (ο οποίος δεν έχει γνωστή φαρμακολογική δράση).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 300 mg/ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg και για ενήλικες ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η τιτλοποίηση της δόσης στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη τη συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. Σε εφήβους και ενήλικες με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg, η χορήγηση δόσης φόρτισης 200 mg μπορεί να εξεταστεί, αλλά περαιτέρω τιτλοποίηση της δόσης (> 200 mg ημερησίως) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Με βάση τα δεδομένα στους ενήλικες, σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος μικρότερο των 50 kg, με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εφαρμοστεί μείωση της μέγιστης δόσης κατά 25 %. Η φαρμακοκινητική της λακοσαμίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η λακοσαμίδη πρέπει να χορηγείται στους ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνον όταν το προσδοκώμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα αναμένεται να υπερκεράσει τους πιθανούς κινδύνους. Η δόση μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί με ταυτόχρονη προσεκτική παρακολούθηση της νόσου και πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στον ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο ιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει την πλέον κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητα σύμφωνα με το βάρος και τη δόση.

Έφηβοι και παιδιά με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg

Η δοσολογία σε εφήβους και παιδιά με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg είναι η ίδια με τους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Παιδιά (από την ηλικία των 4 ετών) και έφηβοι με βάρος μικρότερο των 50 kg

Η δόση καθορίζεται με βάση το βάρος του σώματος. Επομένως, συστήνεται η έναρξη της θεραπείας με το σιρόπι και η αλλαγή σε δισκία, εάν είναι επιθυμητό.

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2 mg/kg/ημέρα, η οποία πρέπει να αυξηθεί σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 4 mg/kg/ημέρα μετά από μία εβδομάδα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 2 mg/kg/ημέρα ανά εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση. Σε παιδιά με βάρος μικρότερο των 40 kg, συστήνεται μια μέγιστη δόση έως 12 mg/kg/ημέρα. Σε παιδιά με βάρος από 40 έως 50 kg, συστήνεται μια μέγιστη δόση των 10 mg/kg/ημέρα.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τη συνιστώμενη δοσολογία στη μονοθεραπεία για παιδιά και έφηβους με βάρος μικρότερο των 50 kg.

Δόση έναρξης	2 mg/kg/ημέρα
Μοναδική δόση φόρτισης	Δε συνιστάται
Τιτλοποίηση της δόσης (σταδιακά βήματα)	2 mg/kg/ημέρα ανά εβδομάδα
Μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς < 40 kg	έως 12 mg/kg/ημέρα
Μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς ≥ 40 kg έως < 50 kg	έως 10 mg/kg/ημέρα

Συμπληρωματική θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2 mg/kg/ημέρα, η οποία θα πρέπει να αυξηθεί σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 4 mg/kg/ημέρα μετά από μία εβδομάδα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 2 mg/kg/ημέρα ανά εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί σταδιακά έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση. Σε παιδιά με βάρος μικρότερο των 20 kg, λόγω αυξημένης κάθαρσης σε σύγκριση με τους ενήλικες, συστήνεται μια μέγιστη δόση έως 12 mg/kg/ημέρα. Σε παιδιά με βάρος από 20 έως 30 kg, συστήνεται μια μέγιστη δόση των 10 mg/kg/ημέρα και σε παιδιά με βάρος από 30 έως 50 kg, συστήνεται μια μέγιστη δόση των 8 mg/kg/ημέρα, παρόλο που σε ανοικτές μελέτες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), μια δόση έως 12 mg/kg/ημέρα έχει χρησιμοποιηθεί από ένα μικρό αριθμό των παιδιών αυτών.

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τη συνιστώμενη δοσολογία στην συμπληρωματική θεραπεία για παιδιά και εφήβους με βάρος μικρότερο των 50 kg.

Δόση έναρξης	2 mg/kg/ημέρα
Μοναδική δόση φόρτισης	Δε συνιστάται
Τιτλοποίηση της δόσης (σταδιακά βήματα)	2 mg/kg/ημέρα ανά εβδομάδα

Μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς < 20 kg	έως 12 mg/kg/ημέρα
Μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς ≥ 20 kg έως < 30 kg	έως 10 mg/kg/ημέρα
Μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς ≥ 30 kg έως < 50 kg	έως 8 mg/kg/ημέρα

Δόση φόρτισης

Η χορήγηση μιας δόσης φόρτισης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά. Η χρήση μιας δόσης φόρτισης δε συνιστάται σε εφήβους και παιδιά με βάρος μικρότερο των 50 kg.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λακοσαμίδης χορηγούνται από του στόματος. Η λακοσαμίδα μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστός κολοκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για αρκετές ενδείξεις, έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές. Μια μετά – ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών σε αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα έδειξε μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός με τον οποίο εκδηλώνεται ο κίνδυνος αυτός δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν το ενδεχόμενο ο κίνδυνος να είναι αυξημένος με τη λακοσαμίδα. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και για συμπεριφορές αυτοκτονικού ιδεασμού και πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Αν εμφανισθούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς (και στα άτομα που τα φροντίζουν) να ζητήσουν τη συμβουλή του γιατρού τους (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακός ρυθμός και καρδιακή αγωγιμότητα

Σε κλινικές μελέτες με τη λακοσαμίδα έχουν παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενες επιμηκύνσεις του διαστήματος PR. Η λακοσαμίδα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενες προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως ασθενείς με γνωστά προβλήματα καρδιακής αγωγιμότητας ή βαριάς καρδιοπάθειας (π.χ. ισχαιμία/έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, δομική καρδιακή νόσο ή καρδιακές παθήσεις διαύλων νατρίου) ή ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την καρδιακή αγωγιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων και των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που παρεμποδίζουν τους διαύλους νατρίου (βλ. παράγραφο 4.5), καθώς και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξεταστεί η πραγματοποίηση ενός ΗΚΓ πριν την αύξηση της

δόσης της λακοσαμίδης πάνω από 400 mg/ημέρα και μετά την τιτλοποίηση της λακοσαμίδης σε σταθερή κατάσταση.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με τη λακοσαμίδα σε ασθενείς με επιληψία, δεν αναφέρθηκαν κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός. Εντούτοις και τα δύο αναφέρθηκαν σε ανοικτές κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς και με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχει αναφερθεί κολποκοιλιακός αποκλεισμός (συμπεριλαμβανομένου του κολποκοιλιακού αποκλεισμού δευτέρου βαθμού ή σοβαρότερου). Σε ασθενείς με προαρρυθμικές καταστάσεις, έχει αναφερθεί κοιλιακή ταχυαρρυθμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι εν λόγω παρενέργειες έχουν οδηγήσει σε ασυστολία, καρδιακή ανακοπή και θάνατο σε ασθενείς με υποκειμένες προαρρυθμικές καταστάσεις.

Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν τα συμπτώματα της καρδιακής αρρυθμίας (π.χ. βραδύς, ταχύς ή ανώμαλος παλμός, αίσθημα παλμών, βραχύτητα αναπνοής, αίσθηση ζάλης, τάση προς λιποθυμία). Αν παρατηρηθεί κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν αμέσως τον ιατρό τους.

Ζάλη

Η θεραπεία με λακοσαμίδα έχει συσχετισθεί με ζάλη, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει την εκδήλωση τυχαίας κάκωσης ή πτώσεων. Επομένως, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να προσέχουν μέχρι να εξοικειωθούν με τις δυνητικές παρενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Δυναμικό ηλεκτρο-κλινικής επιδείνωσης σε ειδικά παιδιατρικά επιληπτικά σύνδρομα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιληπτικά σύνδρομα, στα οποία ενδέχεται να συνυπάρχουν εστιακές και γενικευμένες κρίσεις, δεν έχουν καθοριστεί.

100 mg & 150 mg:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει Κίτρινο (E 110) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

200 mg:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει Ερυθρό (E 124) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η λακοσαμίδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR (συμπεριλαμβανομένων των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που παρεμποδίζουν τους διαύλους νατρίου) καθώς επίσης και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, σε πλαίσιο κλινικών δοκιμών, η ανάλυση υποομάδας δεν έδειξε αυξημένη έκταση παράτασης του διαστήματος PR σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη ή λαμοτριγίνη.

In vitro δεδομένα

Τα δεδομένα γενικά υποδεικνύουν ότι η λακοσαμίδα έχει γενικά χαμηλό δυναμικό αλληλεπίδρασης. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6, και CYP2C9 δεν επάγονται και τα CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, και CYP2E1 δεν αναστέλλονται από τη λακοσαμίδα σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παρατηρούνται σε κλινικές δοκιμές. Μια *in vitro* μελέτη υπέδειξε ότι η λακοσαμίδα δε μεταφέρεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη

στο έντερο. Τα δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι τα ένζυμα CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 έχουν τη δυνατότητα να καταλύουν το σχηματισμό του Ο- δεσμεθυλο μεταβολίτη.

In vivo δεδομένα

Η λακοσαμίδη δεν αναστέλλει ούτε επάγει το CYP2C19 και CYP3A4, σε βαθμό που να έχει κλινική σημασία. Η λακοσαμίδη δεν επηρέασε το AUC της μιδαζολάμης (που μεταβολίζεται από το CYP3A4, η λακοσαμίδη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως) αλλά το C_{max} της μιδαζολάμης αυξήθηκε ελαφρώς (30%). Η λακοσαμίδη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης (μεταβολίζεται από το CYP2C19 και CYP3A4, η λακοσαμίδη χορηγήθηκε σε 300 mg δύο φορές ημερησίως).

Το CYP2C19 αναστολέας της ομεπραζόλης (40 mg μία φορά την ημέρα) δεν οδήγησε σε μία κλινικώς σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε λακοσαμίδη. Επομένως μέτριοι αναστολείς του CYP2C19 δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν τη συστηματική έκθεση στη λακοσαμίδη σε κλινικώς σημαντικό βαθμό. Συνιστάται προσοχή στην περίπτωση συγχρόνησης με ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη) και CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη), οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη συστηματική έκθεση της λακοσαμίδης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν έχουν εξακριβωθεί *in vivo*, αλλά είναι πιθανές βάσει των δεδομένων *in vitro*.

Ισχυροί επαγωγείς ενζύμων όπως η ριφαμπικίνη ή το St John's wort (Υπερικόν το διάτρητον) μπορεί να μειώσουν σε μέτριο βαθμό τη συστηματική έκθεση της λακοσαμίδης. Επομένως, η έναρξη ή η λήξη της θεραπείας με αυτούς τους επαγωγείς ενζύμων πρέπει να γίνεται προσεκτικά.

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε δοκιμές αλληλεπίδρασης, η λακοσαμίδη δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης και του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις της λακοσαμίδης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν από την καρβαμαζεπίνη και από το βαλπροϊκό οξύ. Σύμφωνα με αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, η συγχρηγούμενη θεραπεία με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, σε διάφορες δόσεις) μείωσε την ολική συστηματική έκθεση της λακοσαμίδης κατά 25% σε ενήλικες και 17% σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δοκιμή αλληλεπίδρασης δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της λακοσαμίδης και των από του στόματος αντισυλληπτικών αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Δεν επηρεάστηκαν οι συγκεντρώσεις της προγεστερόνης όταν συγχρηγήθηκαν τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Άλλα

Δοκιμές αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η λακοσαμίδη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της λακοσαμίδης και της μετφορμίνης.

Η συγχρηγήση της βαρφαρίνης και της λακοσαμίδης δεν προκαλεί καμία κλινικά σημαντική αλλαγή στη φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης.

Παρότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την αλληλεπίδραση της λακοσαμίδης με το αλκοόλ, δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική επίδραση.

Η λακοσαμίδη έχει χαμηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, κάτω του 15%.

Επομένως, δε θεωρείται πιθανόν να παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δραστικές ουσίες λόγω ανταγωνισμού για περιοχές δέσμευσης πρωτεϊνών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά
Για όλα τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αποδειχθεί ότι στους απογόνους γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερος από το ποσοστό 3% περίπου του γενικού πληθυσμού. Στον πληθυσμό ασθενών που λαμβάνει θεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών όταν λήφθηκαν πολλά φάρμακα, ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο ευθύνονται η θεραπεία και/ή η νόσος δεν έχει διευκρινισθεί. Επίσης, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιδείνωση της νόσου βλάπτει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο.

Κίνδυνος που σχετίζεται με τη λακοσαμίδη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της λακοσαμίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που ήταν τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η λακοσαμίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο (αν το όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει σαφώς τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο). Εάν μια γυναίκα αποφασίσει να μείνει έγκυος, η χρήση του προϊόντος αυτού πρέπει να επανεξετασθεί προσεκτικά.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η λακοσαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η λακοσαμίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λακοσαμίδη.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε δόσεις που προκαλούν επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα (AUC) μέχρι το 2πλάσιο περίπου των επιπέδων έκθεσης στο πλάσμα, στην ανώτατη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λακοσαμίδη έχει ήπια έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θεραπεία με λακοσαμίδη έχει συσχετισθεί με ζάλη ή θαμπή όραση. Επομένως, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χειρίζονται άλλα πιθανώς επικίνδυνα μηχανήματα μέχρις ότου να εξοικειωθούν με τις δράσεις της λακοσαμίδης στην ικανότητά τους να διεξάγουν τις δραστηριότητες αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων κλινικών δοκιμών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο σε συμπληρωματική θεραπεία σε 1.308 ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, συνολικά το 61,9% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν λακοσαμίδη και το 35,2% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο ανέφεραν τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ($\geq 10\%$) με τη θεραπεία με λακοσαμίδη ήταν ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία και διπλωπία. Αυτές ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριας έντασης. Ορισμένες ήταν δοσοεξαρτώμενες και μπορούσαν να ανακουφισθούν με μείωση της δόσης. Η συχνότητα και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και το γαστρεντερικό σύστημα υποχωρούσαν τις περισσότερες φορές με την πάροδο του χρόνου.

Σε όλες αυτές τις ελεγχόμενες μελέτες, το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 12,2% για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί για να λάβουν λακοσαμίδη και 1,6% για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με τη λακοσαμίδη ήταν η ζάλη.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ όπως η ζάλη μπορεί να είναι αυξημένη μετά από τη χορήγηση δόσης φόρτισης.

Με βάση την ανάλυση δεδομένων από μια κλινική μελέτη μη κατωτερότητας για τη σύγκριση της λακοσαμίδης ως μονοθεραπεία έναντι της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης (CR), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) για τη λακοσαμίδη ήταν κεφαλαλγία και ζάλη. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10,6 % για τους ασθενείς που έλαβαν λακοσαμίδη και 15,6% για τους ασθενείς που έλαβαν καρβαμαζεπίνη CR.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες προκύπτουν από κλινικές δοκιμές και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ακοκκιοκυτταραιμία ⁽¹⁾
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία σε φάρμακο ⁽¹⁾	Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ^(1,2)
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη Συγχυτική κατάσταση Αϋπνία ⁽¹⁾	Επιθετικότητα Διέγερση ⁽¹⁾ Ευφορική συναισθηματική διάθεση ⁽¹⁾ Ψυχωσική διαταραχή ⁽¹⁾ Απόπειρα αυτοκτονίας ⁽¹⁾ Αυτοκτονικός ιδεασμός Ψευδαίσθηση ⁽¹⁾	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία	Διαταραχή ισορροπίας Επηρεασμένη μνήμη Νοητική διαταραχή Υπνηλία	Συγκοπή ⁽²⁾ Μη φυσιολογικός συντονισμός	Σπασμός ⁽³⁾

		Τρόμος Νυσταγμός Υπαισθησία Δυσαρθρία Διάσπαση της προσοχής Παραισθησία		
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία	Θάμβος όρασης		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος Εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές			Κολποκοιλιακός αποκλεισμός ^(1,2) Βραδυκαρδία ^(1,2) Κολπική Μαρμαρυγή ^(1,2) Κολπικός Πτερυγισμός ^(1,2)	Κοιλιακή ταχυαρρυθμία ⁽¹⁾
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Ξηροστομία Διάρροια		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ⁽²⁾ Αύξηση ηπατικού ενζύμου (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα ⁽¹⁾	Αγγειοοίδημα ⁽¹⁾ Κνίδωση ⁽¹⁾	Σύνδρομο Stevens- Johnson ⁽¹⁾ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ⁽¹⁾
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Διαταραχή του βαδίσματος Εξασθένηση Κόπωση Ευερεθιστότητα Αίσθηση μέθης		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών		Πτώση Ρήξη δέρματος Μώλωπας		

χειρισμών				
-----------	--	--	--	--

⁽¹⁾ Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν καταγραφεί από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

⁽²⁾ Βλ. την Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

⁽³⁾ Αναφέρεται σε ανοιχτές μελέτες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η χρήση της λακοσαμίδης σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση του διαστήματος PR. Μπορεί να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συγκοπή, βραδυκαρδία). Σε κλινικές μελέτες επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με επιληψία, το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης του αναφερόμενου κολποκοιλιακού αποκλεισμού πρώτου βαθμού δεν είναι συχνό, δηλαδή 0,7%, 0%, 0,5% και 0% για τη λακοσαμίδη 200 mg, 400 mg, 600 mg ή το εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Στις μελέτες αυτές δεν παρατηρήθηκε κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή μεγαλύτερου βαθμού. Ωστόσο, η εμπειρία μετά την έναρξη κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφέρει περιπτώσεις κολποκοιλιακού αποκλεισμού δευτέρου ή τρίτου βαθμού συσχετιζόμενου με τη λακοσαμίδη. Στην κλινική μελέτη μονοθεραπείας για τη σύγκριση της λακοσαμίδης με την καρβαμαζεπίνη CR, το μέγεθος της αύξησης του διαστήματος PR ήταν παρόμοιο στη λακοσαμίδη και στην καρβαμαζεπίνη.

Το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης συγκοπής που αναφέρθηκε σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με επικουρική θεραπεία δεν είναι συχνό και δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των επιληπτικών ασθενών που έλαβαν λακοσαμίδη (n=944, 0,1 %) και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=364, 0,3%). Στην κλινική μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε τη λακοσαμίδη έναντι της καρβαμαζεπίνης CR, συγκοπή αναφέρθηκε σε 7/444 (1,6%) ασθενείς που έλαβαν λακοσαμίδη και σε 1 από τους 442 (0,2%) ασθενείς που έλαβαν καρβαμαζεπίνη CR.

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες, δεν έχουν αναφερθεί κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός. Εντούτοις, και τα δύο έχουν αναφερθεί σε ανοιχτές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με λακοσαμίδη, σε ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης οι οποίοι έλαβαν ταυτόχρονα 1 έως 3 αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αυξήσεις του ALT σε $\geq 3x$ ULN εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,7% (7/935) στους ασθενείς που έλαβαν λακοσαμίδη και 0% (0/356) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αντιδράσεις πολυσυστηματικής υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις πολυσυστηματικής υπερευαισθησίας (επίσης γνωστές ως Αντίδραση στο φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα, DRESS) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με κάποια

αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτές οι αντιδράσεις ποικίλλουν ως προς την έκφραση, αλλά παρουσιάζονται τυπικά με πυρετό και εξάνθημα και μπορούν να συνδυαστούν με την εμπλοκή διαφόρων οργανικών συστημάτων. Σε περίπτωση υπόνοιας μιας αντίδρασης πολυσυστηματικής υπερευαισθησίας, η χορήγηση λακοσαμίδης πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της λακοσαμίδης σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (βλ. λεπτομέρειες της μελέτης στην παράγραφο 5.1) και σε ανοιχτές μελέτες (n=408) συμπληρωματικής θεραπείας σε παιδιά ηλικίας από 4 ετών ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ενήλικες παρότι η συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υπνηλία, έμετος και σπασμός) αυξήθηκε και αναφέρθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες (ρινοφαρυγγίτιδα, πυρεξία, φαρυγγίτιδα, μειωμένη όρεξη, λήθαργος και μη φυσιολογική συμπεριφορά) σε παιδιατρικούς ασθενείς: ρινοφαρυγγίτιδα (15,7 %), έμετος (14,7 %), υπνηλία (14,0 %), ζάλη (13,5 %), πυρεξία

(13,0 %), σπασμός (7,8 %), μειωμένη όρεξη (5,9 %), φαρυγγίτιδα (4,7 %), λήθαργος (2,7 %) και μη φυσιολογική συμπεριφορά (1,7 %).

Συνολικά, το 67,8 % των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε λακοσαμίδα και το 58,1 % των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ανέφεραν τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η συμπεριφορική λειτουργία, η γνωσιακή και η συναισθηματική λειτουργία μετρήθηκαν με τα ερωτηματολόγια Achenbach CBCL και BRIEF, που εφαρμόστηκαν στην έναρξη και καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών και ήταν κυρίως σταθερές κατά τη διάρκεια των δοκιμών.

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Στη μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε τη λακοσαμίδα με την καρβαμαζεπίνη CR, ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη λακοσαμίδα σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) φαίνεται να είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Ωστόσο, σε ηλικιωμένους ασθενείς έχει αναφερθεί υψηλότερη επίπτωση (διαφορά $\geq 5\%$) πτώσεων, διάρροιας και τρόμου σε σύγκριση με νεότερους ενήλικες ασθενείς. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την καρδιά η οποία αναφέρθηκε σε ηλικιωμένους συγκριτικά με νεότερους πληθυσμούς ενήλικων ασθενών ήταν ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού. Το ποσοστό που αναφέρθηκε στη λακοσαμίδα ήταν 4,8% (3/62) στους ηλικιωμένους ασθενείς έναντι του 1,6% (6/382) σε νεότερους ενήλικες ασθενείς. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε με τη λακοσαμίδα ήταν 21,0% (13/62) στους ηλικιωμένους ασθενείς έναντι του 9,2% (35/382) σε νεότερους ενήλικες ασθενείς. Αυτές οι διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ενήλικων ασθενών ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα η οποία έλαβε το φάρμακο σύγκρισης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν μετά από μια τυχαία ή εσκεμμένη υπερδοσολογία της λακοσαμίδης σχετίζονται κυρίως με το ΚΝΣ και το γαστρεντερικό σύστημα.

- Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που βίωσαν ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν σε δόσεις άνω των 400 mg έως τα 800 mg δεν ήταν κλινικά διαφορετικές σε σχέση με των ασθενών που έλαβαν την συνιστώμενη δόση της λακοσαμίδης.
- Αναφερόμενες αντιδράσεις μετά την κατανάλωση περισσότερων των 800 mg είναι η ζάλη, ναυτία, έμετος, κρίσεις (γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις, status epilepticus). Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας, σοκ και κόμα έχουν επίσης παρατηρηθεί. Θάνατοι έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από οξεία εφάπαξ υπερδοσολογία πολλών γραμμαρίων λακοσαμίδης.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με λακοσαμίδη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας της λακοσαμίδης πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα και μπορεί να περιλαμβάνει και αιμοδιύλιση, αν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, Άλλα Αντιεπιληπτικά, Κωδικός ATC : N03AX18

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία, λακοσαμίδη (R-2-ακεταμιδο-N-βενζυλο-3-μεθοξυπροπιοναμίδη) είναι ένα λειτουργικό αμινοξύ.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η λακοσαμίδη ασκεί την αντιεπιληπτική της δράση στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως. *In vitro* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λακοσαμίδη ενισχύει εκλεκτικά την βραδεία απενεργοποίηση των τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των νευρωνικών μεμβρανών οι οποίες παρουσιάζουν ευκολία στη διέγερση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λακοσαμίδη παρείχε προστασία έναντι των επιληπτικών κρίσεων σε ευρύ φάσμα μοντέλων ζώων εστιακών και πρωτογενώς γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων και κρίσεων με καθυστερημένη πυροδότηση.

Σε μη κλινικά πειράματα, η λακοσαμίδη όταν συνδυάστηκε με τη λεβετιρακετάμη, την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη, το βαλπροϊκό, τη λαμοτριγίνη, την τοπιραμάτη ή την γκαμπαπεντίνη παρατηρήθηκαν συνεργιστικές ή προσθετικές αντισπασμωδικές επιδράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικος πληθυσμός

Μονοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως μονοθεραπεία τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων μελέτη μη κατωτερότητας έναντι της καρβαμαζεπίνης CR σε 886 ασθενείς ηλικίας 16 ετών ή μεγαλύτερης με νεοδιαγνωσθείσα ή πρόσφατα διαγνωσθείσα επιληψία. Οι ασθενείς παρουσίαζαν αυτόκλητες επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία με καρβαμαζεπίνη CR ή λακοσαμίδη, που παρασχέθηκε υπό τη μορφή δισκίων. Η δόση βασίστηκε στη σχέση δόσης-ανταπόκρισης και κυμάνθηκε από 400 έως 1.200 mg/ημέρα για την καρβαμαζεπίνη CR και από 200 έως 600 mg/ημέρα για τη λακοσαμίδη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 121 εβδομάδες ανάλογα με την ανταπόκριση.

Τα εκτιμώμενα ποσοστά χωρίς επιληπτικές κρίσεις σε διάστημα 6 μηνών ήταν 89,8% για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λακοσαμίδη και 91,1% για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με καρβαμαζεπίνη CR, με χρήση της μεθόδου ανάλυσης της επιβίωσης Kaplan-Meier. Η προσαρμοσμένη απόλυτη διαφορά μεταξύ των θεραπειών ήταν -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier των ποσοστών χωρίς επιληπτικές κρίσεις σε διάστημα 12 μηνών ήταν 77,8% για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λακοσαμίδη και 82,7% για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με καρβαμαζεπίνη CR.

Τα ποσοστά χωρίς επιληπτικές κρίσεις σε διάστημα 6 μηνών στους ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (62 ασθενείς στη λακοσαμίδη, 57 ασθενείς στην καρβαμαζεπίνη CR) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Τα ποσοστά ήταν επίσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό. Στον πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών, η δόση

συντήρησης στη λακοσαμίδα ήταν 200 mg/ημέρα σε 55 ασθενείς (88,7%), 400 mg/ημέρα σε 6 ασθενείς (9,7%) και αυξήθηκε σε πάνω από 400 mg/ημέρα σε 1 ασθενή (1,6%).

Μετάβαση σε μονοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λακοσαμίδης κατά τη μετάβαση σε μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε μια ιστορικά ελεγχόμενη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη, 425 ασθενείς ηλικίας 16 έως 70 ετών με μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που λάμβαναν σταθερές δόσεις 1 ή 2 αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που κυκλοφορούν στην αγορά, τυχαιοποιήθηκαν για να μεταβούν σε μονοθεραπεία με λακοσαμίδα (400 mg/ημέρα ή 300 mg/ημέρα σε αναλογία 3:1). Στους ασθενείς σε θεραπεία η οποιοί ολοκλήρωσαν την τιτλοποίηση και άρχισαν να αποσύρουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (284 και 99 αντίστοιχα), η μονοθεραπεία διατηρήθηκε στο 71,5% των ασθενών και στο 70,7% αντίστοιχα για 57-105 ημέρες (διάμεσες 71 ημέρες), κατά την προβλεπόμενη διάρκεια παρατήρησης των 70 ημερών.

Επικουρική θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως επικουρική θεραπεία στις συνιστώμενες δόσεις (200 mg/ημέρα, 400 mg/ημέρα) τεκμηριώθηκε σε 3 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, με περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η λακοσαμίδα 600 mg/ημέρα αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματική σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σαν συμπληρωματική θεραπεία, αν και η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια με εκείνη της δόσης των 400 mg/ημέρα και οι ασθενείς ήταν λιγότερο πιθανό να ανεχθούν τη δόση αυτή εξαιτίας ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με το ΚΝΣ και το γαστρεντερικό. Επομένως, η δόση των 600 mg/ημέρα δε συνιστάται. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 400 mg/ημέρα. Οι δοκιμές αυτές, όπου συμμετείχαν 1308 ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης κατά μέσο όρο 23 ετών, είχαν σχεδιασθεί για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λακοσαμίδης, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με 1-3 αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση. Το συνολικό ποσοστό ασθενών με μείωση κατά 50% της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων ήταν 23%, 34% και 40% για το εικονικό φάρμακο, τη λακοσαμίδα 200 mg/ημέρα, και τη λακοσαμίδα 400 mg/ημέρα.

Η φαρμακοκινητική και ασφάλεια μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης φόρτισης λακοσαμίδης ενδοφλεβίως καθορίστηκαν σε μία πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια και ανοχή της ταχείας έναρξης της χορήγησης της λακοσαμίδης με τη χρήση μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης φόρτισης (συμπεριλαμβανομένου των 200 mg) που ακολουθείται από τη χορήγηση από του στόματος δόσης (ισοδύναμης με την ενδοφλέβια δόση) δύο φορές ημερησίως σαν συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας 16 έως 60 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης έχουν παρόμοια κλινική έκφραση σε παιδιά από την ηλικία των 4 ετών και σε ενήλικες. Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 4 ετών έχει παρεκταθεί από δεδομένα εφήβων και ενηλίκων με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, για τους οποίους αναμενόταν παρόμοια ανταπόκριση εφόσον τεκμηριώνονται οι παιδιατρικές προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και αποδεικνύεται η ασφάλεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αποτελεσματικότητα που υποστηρίζεται από την μέθοδο της παρέκτασης που αναφέρεται παραπάνω επιβεβαιώθηκε με μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αποτελούνταν από μία περίοδο αναφοράς 8 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία περίοδο τιτλοποίησης 6 εβδομάδων. Επιλέξιμοι ασθενείς με σχήμα σταθερής δόσης με 1 έως ≤ 3 αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι οποίοι εξακολουθούσαν να εμφανίζουν τουλάχιστον 2 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τις 4 εβδομάδες πριν από τη διαλογή με φάση χωρίς κρίσεις

για λιγότερο από 21 ημέρες στην περίοδο 8 εβδομάδων πριν από την είσοδο στην περίοδο αναφοράς, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε εικονικό φάρμακο (n=172) είτε λακοσαμίδη (n=171).

Η χορήγηση ξεκίνησε με δόση 2 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς βάρους μικρότερου από 50 kg ή 100 mg/ημέρα σε ασθενείς βάρους 50 kg ή περισσότερο, διαιρεμένη σε 2 δόσεις. Κατά την περίοδο τιτλοποίησης, οι δόσεις λακοσαμίδης προσαρμόστηκαν με αυξήσεις 1 ή 2 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς βάρους μικρότερου από 50 kg ή 50 ή 100 mg/ημέρα σε ασθενείς βάρους 50 kg ή περισσότερο, σε εβδομαδιαία διαστήματα έως ότου επιτευχθεί το στοχευμένο εύρος δοσολογίας της περιόδου συντήρησης.

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επιτύχει την ελάχιστη δόση στόχο για την κατηγορία σωματικού βάρους τους για τις τελευταίες 3 ημέρες της περιόδου τιτλοποίησης ώστε να είναι επιλέξιμοι για είσοδο στην περίοδο συντήρησης 10 εβδομάδων. Οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε σταθερή δόση λακοσαμίδης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης ή να αποσυρθούν και να ενταχθούν στην τυφλή περίοδο σταδιακής μείωσης.

Στατιστικώς σημαντική (p=0,0003) και κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες από την έναρξη μέχρι την περίοδο συντήρησης παρατηρήθηκε ανάμεσα στην ομάδα της λακοσαμίδης και την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η ποσοστιαία μείωση για το εικονικό φάρμακο που βασίστηκε σε ανάλυση συνδιακύμανσης ήταν 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Συνολικά, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 50 % μείωση στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ανά 28 ημέρες από την έναρξη μέχρι την περίοδο συντήρησης ήταν 52,9 % στην ομάδα λακοσαμίδης σε σύγκριση με το 33,3 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Η ποιότητα ζωής που αξιολογήθηκε από την Pediatric Quality of Life Inventory υπέδειξε ότι ασθενείς τόσο στην ομάδα λακοσαμίδης όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου είχαν παρόμοια και σταθερή σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λακοσαμίδη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση. Η βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος χορηγούμενων δισκίων λακοσαμίδης είναι περίπου 100%. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η συγκέντρωση της αμετάβλητης λακοσαμίδης στο πλάσμα αυξάνει ταχέως και φθάνει σε επίπεδα C_{max} περίπου 0,5 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τον βαθμό και την έκταση της απορρόφησης.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,6 L/kg. Η λακοσαμίδη συνδέεται κατά λιγότερο από 15% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Το 95% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως λακοσαμίδη και μεταβολίτες. Ο μεταβολισμός της λακοσαμίδης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως.

Οι κύριες ουσίες που απεκκρίνονται στα ούρα είναι η αμετάβλητη λακοσαμίδη (περίπου 40% της δόσης) και ο Ο- δεσμεθυλο μεταβολίτης της λιγότερο από 30%.

Ένα πολικό κλάσμα που υποστηρίχθηκε ότι ήταν παράγωγα σερίνης ευθυνόταν για περίπου το 20% της ποσότητας που ανευρέθηκε στα ούρα, αλλά εντοπίστηκε σε μικρές μόνο ποσότητες (0-2%) στο ανθρώπινο πλάσμα ορισμένων ασθενών. Μικρές ποσότητες (0,5-2%) επιπρόσθετων μεταβολιτών βρέθηκαν στα ούρα.

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι το CYP2C9, το CYP2C19 και το CYP3A4 έχουν τη δυνατότητα να καταλύουν το σχηματισμό του Ο- δεσμεθυλο μεταβολίτη, αλλά δεν έχει εξακριβωθεί *in vivo* ποιο ισοένζυμο ευθύνεται κυρίως. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην έκθεση στη λακοσαμίδη όταν η φαρμακοκινητική της συγκρίθηκε μεταξύ ατόμων με έντονο μεταβολισμό

(EMs, με λειτουργικό CYP2C19) και ατόμων με πτωχό μεταβολισμό (PMs, με έλλειψη λειτουργικού CYP2C19). Επιπλέον, μια δοκιμή αλληλεπίδρασης με την ομεπραζόλη (αναστολέας του CYP2C19) έδειξε ότι δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις της λακοσαμίδης στο πλάσμα, γεγονός που σημαίνει ότι η σημασία της οδού αυτής είναι μικρή. Η συγκέντρωση της Ο- δεσμεθυλο -λακοσαμίδης στο πλάσμα είναι περίπου 15% της συγκέντρωσης της λακοσαμίδης στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης δεν έχει γνωστή φαρμακολογική δράση.

Αποβολή

Η λακοσαμίδα απεκκρίνεται κυρίως από τη συστηματική κυκλοφορία με νεφρική απέκκριση και βιομετασχηματισμό. Μετά την από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση της ραδιοσημασμένης λακοσαμίδης, περίπου το 95% της ραδιενέργειας που χορηγήθηκε ανευρέθηκε στα ούρα και λιγότερο από το 0,5% στα κόπρανα. Η ημιπερίοδος ζωής αποβολής της λακοσαμίδης είναι περίπου 13 ώρες. Η φαρμακοκινητική είναι ανάλογη της δόσης και σταθερή στο χρόνο, με χαμηλή διακύμανση στο ίδιο το άτομο ή μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται 3 ημέρες μετά από χορήγηση δύο φορές την ημέρα. Η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνει με έναν παράγοντα συσσώρευσης περίπου 2.

Μία εφάπαξ δόση φόρτισης με 200 mg επιτυγχάνει επίπεδα σταθερής κατάστασης συγκρίσιμα με τη χορήγηση 100 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Φύλο

Κλινικές δοκιμές κατέδειξαν ότι το φύλο δεν ασκεί κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της λακοσαμίδης στο πλάσμα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC της λακοσαμίδης αυξήθηκε κατά περίπου 30% στους ασθενείς με ήπια και μέτρια και κατά 60% στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και στους ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, ενώ η C_{max} παρέμεινε ανεπηρέαστη.

Η λακοσαμίδα απομακρύνεται αποτελεσματικά από το πλάσμα με αιμοδιύλιση. Μετά από συνεδρία αιμοδιύλισης 4 ωρών, η AUC της λακοσαμίδης μειώνεται κατά περίπου 50%.

Επομένως, μετά από την αιμοδιύλιση απαιτείται η συμπλήρωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Η έκθεση του Ο- δεσμεθυλο μεταβολίτη ήταν κατά αρκετές φορές αυξημένη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Εν τη απουσία αιμοδιύλισης σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, τα επίπεδα ήταν αυξημένα και αυξάνονταν συνεχώς κατά τη διάρκεια της δειγματοληψίας 24-ώρου. Δεν είναι γνωστό αν η αυξημένη έκθεση στο μεταβολίτη σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου θα οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν έχει προσδιοριστεί η φαρμακολογική δράση του μεταβολίτη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της λακοσαμίδης στο πλάσμα (περίπου κατά 50% υψηλότερη AUC_{norm}). Η υψηλότερη έκθεση οφειλόταν εν μέρει στη μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες. Η μείωση της μη-νεφρικής κάθαρσης στους ασθενείς της μελέτης εκτιμήθηκε ότι οδηγούσε σε 20% αύξηση στην τιμή AUC της λακοσαμίδης. Η φαρμακοκινητική της λακοσαμίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Σε μελέτη σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας >75 ετών, η τιμή AUC ήταν περίπου κατά 30 και 50%, αυξημένη σε σύγκριση με τους άνδρες νεαρής

ηλικίας, αντίστοιχα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με το χαμηλότερο σωματικό βάρος. Η ρυθμισμένη για το σωματικό βάρος διαφορά είναι 26 και 23%, αντιστοίχως. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη διακύμανση στην έκθεση. Στη μελέτη αυτή, η νεφρική κάθαρση της λακωσαμίδης ήταν ελαφρά μόνο μειωμένη σε ηλικιωμένα άτομα.

Δε θεωρείται απαραίτητη η γενική μείωση της δόσης εκτός και αν ενδείκνυται εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το παιδιατρικό προφίλ φαρμακοκινητικής της λακωσαμίδης καθορίστηκε σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με τη χρήση αραιών δεδομένων της συγκέντρωσης πλάσματος που αποκτήθηκαν από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη μελέτη και τρεις ανοικτές μελέτες σε 414 παιδιά με επιληψία, ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών. Οι δόσεις χορήγησης λακωσαμίδης κυμαίνονταν από 2 έως 17,8 mg/kg/ημέρα με λήψη δις ημερησίως, με μέγιστη χορήγηση 600 mg/ημέρα για παιδιά με βάρος 50 kg και άνω.

Η τυπική κάθαρση πλάσματος εκτιμήθηκε ότι ήταν 1,04 L/h, 1,32 L/h και 1,86 L/h για παιδιά με βάρος 20 kg, 30 kg και 50 kg, αντιστοίχως. Συγκριτικά, η κάθαρση πλάσματος εκτιμήθηκε ως 1,92 L/h σε ενήλικες (σωματικό βάρος 70 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις μελέτες τοξικότητας, οι συγκεντρώσεις της λακωσαμίδης που επιτεύχθηκαν στο πλάσμα ήταν παρόμοιες ή οριακά μόνο υψηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, δεδομένο που αφήνει χαμηλά ή ανύπαρκτα περιθώρια για την έκθεση του ανθρώπου.

Σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφαλείας με ενδοφλέβια χορήγηση λακωσαμίδης σε σκύλους που βρίσκονταν σε κατάσταση αναισθησίας, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στο διάστημα PR και στο σύμπλεγμα QRS και μειώσεις στην αρτηριακή πίεση που κατά πάσα πιθανότητα οφείλονταν στην κατασταλτική δράση στον καρδιακό μυ. Οι παροδικές αυτές μεταβολές ξεκίνησαν στο ίδιο εύρος συγκέντρωσης όπως μετά τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Σε σκύλους σε κατάσταση αναισθησίας και σε πιθήκους *Cynomolgus*, σε ενδοφλέβια χορηγούμενες δόσεις 15-60 mg/kg, με τις οποίες επιβραδύνθηκε η κολπική και κοιλιακή αγωγιμότητα, παρατηρήθηκαν κολποκοιλιακός αποκλεισμός και κολποκοιλιακός διαχωρισμός.

Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν ήπιες, αναστρέψιμες ηπατικές αλλοιώσεις σε αρουραίους, η αρχική έκθεση των οποίων στο φάρμακο ήταν 3 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι αλλοιώσεις αυτές περιελάμβαναν αύξηση του βάρους του οργάνου, υπερτροφία των ηπατοκυττάρων, αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων στον ορό και αυξήσεις στις τιμές ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Εκτός από την υπερτροφία των ηπατοκυττάρων, δεν παρατηρήθηκαν άλλες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις. Σε μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε τρωκτικά και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των θνησιγενών νεογνών και των περιγεννητικών θανάτων των νεογνών καθώς επίσης και ελαφρά μειωμένο μέγεθος των ζωντανών νεογνών, και μειωμένο σωματικό βάρος των νεογνών, όταν χορηγήθηκαν τοξικές για τη μητέρα δόσεις σε αρουραίους, οι οποίες ανταποκρίνονταν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης παρόμοια με εκείνα που αναμένονται για την κλινική έκθεση. Δεδομένου ότι σε ζώα δεν μπορούσαν να εξετασθούν υψηλότερα επίπεδα έκθεσης εξαιτίας της τοξικότητας στη μητέρα, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να χαρακτηριστεί πλήρως το δυναμικό εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης της λακωσαμίδης.

Από μελέτες σε αρουραίους προέκυψε ότι η λακωσαμίδα και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν εύκολα τον πλακουντιακό φραγμό. Σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, οι τύποι της τοξικότητας δε διαφέρουν ποσοτικώς από εκείνους που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα. Στους νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης παρόμοια με εκείνα που αναμένονται για την κλινική έκθεση. Στους νεαρούς σκύλους, άρχισαν να παρατηρούνται παροδικά και δοσο-σχετιζόμενα κλινικά σημεία ΚΝΣ σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης μικρότερα εκείνων που αναμένονται για την κλινική έκθεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο
Κροσποβιδόνη (Τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

50 mg:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

100 mg:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Κίτρινο κινολίνης (E104)
Κίτρινο (E110)

150 mg:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Κίτρινο (E110)

200 mg:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Κυανό (E133)
Ερυθρό (E124)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες / Κυψέλες μιας δόσης PVC/PVdC-Αλουμινίου ή
Κυψέλες / Κυψέλες μιας δόσης OPA/Al/PVC-Αλουμινίου
Μεγέθη συσκευασίας: 14, 14x1, 56, 56x1, 60x1, 98, 112, 168, 200 και 210 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Περιέκτες από HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά (PP) που περιέχουν 60, 100 και 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

50 mg: 86756/16/08-06-2018
100 mg: 66422/16/08-06-2018
150 mg: 55727/08-06-2018
200 mg: 55726/08-06-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουνίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ