

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Seizpat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Seizpat 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Seizpat 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Seizpat 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Seizpat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg λακοσαμίδης.

Seizpat 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λακοσαμίδης.

Seizpat 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λακοσαμίδης.

Seizpat 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λακοσαμίδης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Seizpat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ χρώματος, ωοειδή δισκία με ανάγλυφα τα διακριτικά «I73» στη μία όψη τους και κενά στην άλλη όψη τους.

Το μέγεθος των δισκίων είναι κατά μέσο όρο 10,4 x 4,9 mm.

Seizpat 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Σκούρου κίτρινου χρώματος, ωοειδή δισκία με ανάγλυφα τα διακριτικά «I74» στη μία όψη τους και κενά στην άλλη όψη τους.

Το μέγεθος των δισκίων είναι κατά μέσο όρο 13,0 x 6,0 mm.

Seizpat 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ροδακινί χρώματος, ωοειδή δισκία με ανάγλυφα τα διακριτικά «I75» στη μία όψη τους και κενά στην άλλη όψη τους.

Το μέγεθος των δισκίων είναι κατά μέσο όρο 15,0 x 7,0 mm.

Seizpat 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μπλε χρώματος, ωοειδή δισκία με ανάγλυφα τα διακριτικά «I76» στη μία όψη τους και κενά στην άλλη όψη τους.

Το μέγεθος των δισκίων είναι κατά μέσο όρο 16,6 x 7,8 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Seizpat ενδείκνυται ως μονοθεραπεία και ως συμπληρωματική αγωγή στην 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).

Η λακοσαμίδη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

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

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

### *Έναρξη της θεραπείας με λακοσαμίδη με δόση εφόδου*

Η θεραπεία με λακοσαμίδα μπορεί επίσης να ξεκινήσει με μια εφάπαξ δόση εφόδου των 200 mg, η οποία θα ακολουθείται περίπου 12 ώρες μετά από μία δόση συντήρησης των 100 mg δύο φορές ημερησίως (200 mg/ημέρα). Μετέπειτα προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση και ανοχή, όπως περιγράφεται παραπάνω. Δόση εφόδου μπορεί να χορηγηθεί κατά την αντιμετώπιση καταστάσεων όπου ο γιατρός κρίνει ότι είναι επιθυμητή η ταχεία επίτευξη σταθερών επιπέδων λακοσαμίδης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος. Η δόση εφόδου 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 εφόδου δεν έχει μελετηθεί σε οξείες καταστάσεις όπως το status epilepticus.

#### *Διακοπή*

Σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική, εάν η λακοσαμίδα 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 σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της νεφρικής κάθαρσης με αύξηση των επιπέδων AUC (βλ. παρακάτω παράγραφο «Νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα σε ηλικιωμένους με επιληψία, 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 εφόδου 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 νεφρική νόσο τελικού σταδίου συνιστάται μέγιστη δόση 250 mg/ημέρα, και η τιτλοποίηση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται η χορήγηση δόσης εφόδου, 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 νεφρική νόσο 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 νεφρική νόσο 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 συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. Σε εφήβους και ενήλικες με βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 50 kg, η χορήγηση δόσης εφόδου 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 λακοσαμίδα πρέπει να χορηγείται στους ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνο όταν το προσδοκώμενο θεραπευτικό όφελος αναμένεται να υπερτερεί των πιθανών κινδύνων. Η δόση μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί με ταυτόχρονη προσεκτική παρακολούθηση της πορείας της νόσου και των 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 εφόδου	Δεν 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 αυξηθεί 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 εφόδου	Δεν 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 εφόδου

Η χορήγηση μιας δόσης εφόδου δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά. Η χρήση μιας δόσης εφόδου δεν 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 κολποκοιλιακός 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 διάφορες ενδείξεις, έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές. Μια μετα - ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών σε αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα έδειξε επίσης μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου με τη λακοσαμίδα. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπεριφορές αυτοκτονικού ιδεασμού και να εξετασθεί η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς (και στα άτομα που τα φροντίζουν) να ζητήσουν τη συμβουλή του γιατρού τους αν εμφανισθούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Καρδιακός ρυθμός και αγωγιμότητα

Σε κλινικές μελέτες με τη λακοσαμίδα έχουν παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενες παρατάσεις 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 καρδιακής νόσου (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 αναστέλλουν 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 του φαρμάκου.

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 υποκείμενες 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 άμεσα τον ιατρό τους.

#### Ζάλη

Η θεραπεία με λακοσαμίδη έχει συσχετισθεί με ζάλη, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει την πρόκληση τυχαίου τραυματισμού ή πτώσεων. Επομένως, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί 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.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η λακοσαμίδη 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 αναστέλλουν τους διαύλους νατρίου) καθώς επίσης και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, σε κλινικές δοκιμές, η ανάλυση υποομάδων 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 λακοσαμίδη έχει 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 λακοσαμίδη σε συγκεντρώσεις πλάσματος που παρατηρούνται σε κλινικές δοκιμές. Μια *in vitro* μελέτη υπέδειξε ότι η λακοσαμίδη δεν μεταφέρεται από την Ρ-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 την AUC της μιδαζολάμης (που μεταβολίζεται από το CYP3A4, με τη λακοσαμίδη χορηγούμενη σε δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως) αλλά το C<sub>max</sub> της μιδαζολάμης αυξήθηκε ελαφρώς (30%). Η λακοσαμίδη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης (μεταβολίζεται από το CYP2C19 και CYP3A4, με τη λακοσαμίδη χορηγούμενη 300 mg δύο φορές ημερησίως).

Η ομεπραζόλη, αναστολέας του CYP2C19 (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 καταστολείς του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη) και του 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 δεδομένων *in vitro*.

Ισχυροί επαγωγείς ενζύμων όπως η ριφαμπικίνη ή το St John's wort (*Hypericum perforatum*) μπορεί

να μειώσουν σε μέτριο βαθμό τη συστηματική έκθεση της λακοσαμίδης. Επομένως, η έναρξη ή η διακοπή 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 ταυτόχρονη 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 στόματος αντισυλληπτικά

Σε μια δοκιμή αλληλεπίδρασης δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της λακοσαμίδης και των από 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, δεν θεωρείται πιθανόν να παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω ανταγωνισμού για θέσεις 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 δειχθεί ότι στους απογόνους γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερος από το ποσοστό 3% στο γενικό πληθυσμό. Στον πληθυσμό ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία, παρατηρήθηκε μια 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 λακτοσαμίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/ βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η λακτοσαμίδα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λακτοσαμίδα.

### 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 των ανθρώπων, στην ανώτατη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD).

## **4.7    Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η λακτοσαμίδα έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η θεραπεία με λακτοσαμίδα 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 λακτοσαμίδης στην ικανότητά τους να διεξάγουν τις δραστηριότητες αυτές.

## **4.8    Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη 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 λακτοσαμίδα 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 λακτοσαμίδα 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 να λάβουν λακτοσαμίδα και 1,6% για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί να λάβουν εικονικό φάρμακο. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με τη λακτοσαμίδα ήταν η ζάλη.

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

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

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  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 <sup>(1)</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία στο φάρμακο <sup>(1)</sup>	Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη Συγγυτική κατάσταση Αϋπνία <sup>(1)</sup>	Επιθετικότητα Διέγερση <sup>(1)</sup> Ευφορική διάθεση <sup>(1)</sup> Ψυχωσική διαταραχή <sup>(1)</sup> Απόπειρα αυτοκτονίας <sup>(1)</sup> Αυτοκτονικός ιδεασμός Ψευδαίσθηση <sup>(1)</sup>	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία	Διαταραχή ισορροπίας Επηρεασμένη μνήμη Νοητική διαταραχή Υπνηλία Τρόμος Νυσταγμός Υπαισθησία Δυσαρθρία Διαταραχή προσοχής Παραισθησία	Συγκοπή <sup>(2)</sup> Μη φυσιολογικός συντονισμός	Σπασμός <sup>(3)</sup>
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία	Οραση θαμπή		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος Εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές			Κολποκοιλιακός αποκλεισμός <sup>(1,2)</sup> Βραδυκαρδία <sup>(1,2)</sup> Κολπική μαρμαρυγή <sup>(1,2)</sup> Κολπικός πτερυγισμός <sup>(1,2)</sup>	Κοιλιακή ταχυαρρυθμία <sup>(1)</sup>

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	Ναυτία	Έμετος Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Ξηροστομία Διάρροια		
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές <sup>(2)</sup> Ηπατικά ένζυμα αυξημένα (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		Κνησμός Εξάνθημα <sup>(1)</sup>	Αγγειοοίδημα <sup>(1)</sup> Κνίδωση <sup>(1)</sup>	Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>(1)</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Μυϊκοί σπασμοί		
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		Διαταραχή του βαδίσματος Εξασθένηση Κόπωση Ευερεθιστότητα Αίσθηση μέθης		
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		Πτώση Ρήξη δέρματος Μώλωπας		

<sup>(1)</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

<sup>(2)</sup> Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

<sup>(3)</sup> Αναφέρεται σε ανοιχτές μελέτες.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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 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, στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρονται περιπτώσεις κολποκοιλιακού αποκλεισμού δευτέρου ή τρίτου βαθμού συσχετιζόμενες 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 συγκοπής που αναφέρθηκε σε συγκεντρωτικά αποτελέσματα κλινικών μελετών 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 ανοικτές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες

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

#### Πολυσυστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Πολυσυστηματικές αντιδράσεις 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 πολυσυστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση λακοσαμίδης πρέπει να διακοπεί.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της λακοσαμίδης σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (βλ. λεπτομέρειες της μελέτης στην ενότητα 5.1) και σε ανοικτές μελέτες (n=408) συμπληρωματικής θεραπείας σε παιδιά ηλικίας από 4 ετών ήταν αντίστοιχο 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 λακοσαμίδη 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 λακοσαμίδη με την καρβαμαζεπίνη CR, ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη λακοσαμίδη στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) φαίνεται να είναι παρόμοιος με των ασθενών 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 τον καρδιακό ρυθμό η οποία αναφέρθηκε στο γηριατρικό πληθυσμό συγκριτικά με πληθυσμό νεότερων ασθενών ήταν ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού. Το ποσοστό που αναφέρθηκε στη λακοσαμίδη ήταν 4,8% (3/62) στους ηλικιωμένους ασθενείς έναντι του 1,6% (6/382) σε νεότερους ενήλικες ασθενείς. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρήθηκε με τη λακοσαμίδη 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 ασθενών ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα 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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: 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 ακούσια ή εκούσια υπερδοσολογία της λακοσαμίδης σχετίζονται κυρίως με το ΚΝΣ και το γαστρεντερικό σύστημα.

- Τα είδη των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφάνισαν ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν σε δόσεις άνω των 400 mg έως τα 800 mg δεν ήταν κλινικά διαφορετικά σε σχέση με των ασθενών που έλαβαν συνιστώμενες δόσεις λακοσαμίδης.
- Αναφερόμενες αντιδράσεις μετά τη λήψη περισσότερων των 800 mg είναι ζάλη, ναυτία, έμετος, σπασμοί (γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί, status epilepticus). Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας, καταπληξία 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 λακοσαμίδα. 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, λακοσαμίδα (R-2- ακεταμιδο-N-βενζυλο-3-μεθοξυπροπιοναμίδα) είναι ένα λειτουργικό αμινοξύ.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η λακοσαμίδα ασκεί την αντιεπιληπτική της δράση στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως. *In vitro* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λακοσαμίδα ενισχύει εκλεκτικά την βραδεία απενεργοποίηση των τασο-ελεγχόμενων διαύλων νατρίου, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των υπερδιεγερόμενων νευρωνικών μεμβρανών.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λακοσαμίδα παρέχει 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 λακοσαμίδα όταν συνδυάστηκε με τη λεβετιρασετάμη, 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-κατωρότητας συγκριτικά με την καρβαμαζεπίνη CR σε 886 ασθενείς ηλικίας 16 ετών ή και άνω 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 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 έφτανε τις 121 εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση.

Τα εκτιμώμενα ποσοστά για διάστημα 6 μηνών χωρίς επιληπτικές κρίσεις 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 για διάστημα 12 μηνών χωρίς επιληπτικές κρίσεις ήταν 77,8% για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λακοσαμίδη και 82,7% για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με καρβαμαζεπίνη CR.

Τα ποσοστά για διάστημα 6 μηνών χωρίς επιληπτικές κρίσεις 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 λακοσαμίδη ήταν 200 mg/ημέρα σε 55 ασθενείς (88,7%), 400 mg/ημέρα σε 6 ασθενείς (9,7%) και η δόση 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 λακοσαμίδη (400 mg/ημέρα ή 300 mg/ημέρα σε αναλογία 3:1). Στους ασθενείς σε θεραπεία οι οποίοι 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 (διάμεσο διάστημα 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 λακοσαμίδη 600 mg/ημέρα αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματική σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ως 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 σχετίζονταν 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 για 23 έτη κατά μέσο όρο, 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 λακοσαμίδη 200 mg/ημέρα, και τη λακοσαμίδη 400 mg/ημέρα.

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις 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 εστιακές επιληπτικές κρίσεις, 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  $\leq 3$  αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι οποίοι εξακολουθούσαν να εμφανίζουν τουλάχιστον 2 εστιακές επιληπτικές κρίσεις 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 λακοσαμίδα (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 σχετική μείωση στη συχνότητα εστιακών κρίσεων 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 συν διακύμανσης ήταν 31,72 % (95 % CI: 16,342, 44,277).

Συνολικά, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 50 % μείωση στη συχνότητα εστιακών κρίσεων 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 λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα συνδέεται κατά λιγότερο από 15% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

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

Οι κύριες ουσίες που απεκκρίνονται στα ούρα είναι η αμετάβλητη λακοσαμίδα (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 λακοσαμίδα όταν η φαρμακοκινητική της συγκρίθηκε μεταξύ ατόμων με έντονο μεταβολισμό (Extensive Metabolizers, με λειτουργικό CYP2C19) και ατόμων με πτωχό μεταβολισμό (Poor Metabolizers, 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, υποδεικνύοντας 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. Αυτός ο κύριος μεταβολίτης δεν έχει γνωστή φαρμακολογική δράση.

#### Αποβολή

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

Μία εφάπαξ δόση εφόδου 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 συνιστάται 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 24-ωρης δειγματοληψίας. Δεν είναι γνωστό αν η αυξημένη έκθεση στο μεταβολίτη σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν έχει προσδιοριστεί 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<sub>norm</sub>). Η υψηλότερη



έκθεση οφειλόταν εν μέρει σε 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 λακωσαμίδης. Η φαρμακοκινητική της λακωσαμίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε 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 AUC ήταν περίπου κατά 30 και 50% αυξημένη σε σύγκριση με άνδρες νεαρής ηλικίας, αντίστοιχα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με το χαμηλότερο σωματικό βάρος. Η προσαρμοσμένη ως προς 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.

Δεν 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 σε καρδιοκατασταλτική δράση. 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, παρατηρήθηκε επιβράδυνση της κολπικής και κοιλιακής αγωγιμότητας, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και κολποκοιλιακός διαχωρισμός.

Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν ήπιες, αναστρέψιμες ηπατικές αλλοιώσεις σε αρουραίους, αρχίζοντας από έκθεση περίπου 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 αντιστοιχούσαν 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

λακοσαμίδης.

Από μελέτες σε αρουραίους προέκυψε ότι η λακοσαμίδα και/ή οι μεταβολίτες της διαπερνούν εύκολα τον πλακουντιακό φραγμό. Σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, οι τύποι της τοξικότητας δεν διαφέρουν ποσοτικά από εκείνους που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα. Στους νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος σε επίπεδα συστηματικής τοξικότητας 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 τοξικότητας μικρότερα εκείνων που αναμένονται για την κλινική έκθεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

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

#### Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκης

Λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132) (50 mg / 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) (50 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) (50 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) (100 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη PVC/PVDC με σφράγιση φύλλου αλουμινίου

Το Seizpat διατίθεται σε συσκευασίες των 14, 28, 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

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**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας  
MYLAN S.A.S., 117 Allée des Parcs,  
69800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456  
Ελλάδα  
Τηλ: 210-99 36 410

## **8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

50 mg/tab: 80530/26-7-2018  
100 mg/tab: 80531/26-7-2018  
150 mg/tab: 80532/26-7-2018  
200mg/tab: 80533/26-7-2018

## **9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουλίου 2018

## **10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**