

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

100 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,02 mg Sunset yellow FCF (E 110).
150 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,29 mg Sunset yellow FCF (E 110).
200 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,11 mg Ponceau 4R (E 124).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

50 mg δισκία:

Ροδόχρωμα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «50» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: περίπου 9,7 x 4,3 mm.

100 mg δισκία:

Κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «100» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: περίπου 12,1 x 5,4 mm.

150 mg δισκία:

Πορτοκαλί, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «150» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: περίπου 14,0 x 6,6 mm.

200 mg δισκία:

Μπλε, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «200» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις: περίπου 15,6 x 7,8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Josamec ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 4 ετών με

επιληψία.

Το Josamec ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία

- για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 4 ετών με επιληψία.
- για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 4 ετών με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Η λακοσαμίδα μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

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

Εφηβοι και παιδιά με βάρος 50 kg ή περισσότερο, και ενήλικες

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

	Μονοθεραπεία	Συμπληρωματική θεραπεία
Δόση έναρξης	100 mg/ημέρα ή 200 mg/ημέρα	100 mg/ημέρα
Εφάπαξ δόση φόρτισης (εάν εφαρμόζεται)	200 mg	200 mg
Τιτλοποίηση (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 (για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης)

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 λακοσαμίδα μπορεί επίσης να ξεκινήσει με μια δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα, βάσει της ιατρικής αξιολόγησης της απαιτούμενης μείωσης των επιληπτικών κρίσεων έναντι των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή, 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 οι οποίοι χρειάζονται πρόσθετο αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ακολουθείται η παρακάτω δοσολογία που συνιστάται για συμπληρωματική θεραπεία.

Συμπληρωματική θεραπεία (για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ή για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων)

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, 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 λακοσαμίδη με δόση φόρτισης (αρχική μονοθεραπεία ή μετάβαση σε μονοθεραπεία για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ή συμπληρωματική θεραπεία για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ή συμπληρωματική θεραπεία για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων)

Η θεραπεία με λακοσαμίδη μπορεί επίσης να ξεκινήσει με μια εφάπαξ δόση φόρτισης των 200 mg, η οποία θα ακολουθείται περίπου 12 ώρες μετά από ένα δοσολογικό σχήμα συντήρησης των 100 mg δύο φορές την ημέρα (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 ξεκινήσει σε ασθενείς σε καταστάσεις όπου ο γιατρός κρίνει ότι είναι δικαιολογημένη η ταχεία επίτευξη σταθερών επιπέδων λακοσαμίδης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος. Θα πρέπει να χορηγείται κάτω από ιατρική επίβλεψη λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη συχνότητα 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 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 λακοσαμίδη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να εξεταστεί η σχετιζόμενη με την ηλικία μειωμένη νεφρική κάθαρση με αύξηση των επιπέδων AUC (βλ. παρακάτω παράγραφο «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα σε ηλικιωμένους με επιληψία, ειδικά σε δόσεις μεγαλύτερες από 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 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{CR} > 30$ ml/min). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος 50 kg ή περισσότερο και σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να εξεταστεί δόση φόρτισης 200 mg, αλλά περαιτέρω τιτλοποίηση της δόσης (>200 mg ημερησίως) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος 50 kg ή περισσότερο 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 δόση φόρτισης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αρχική δόση 100 mg που θα ακολουθείται από ένα σχήμα 50 mg δύο φορές ημερησίως 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, συνιστάται μείωση της μέγιστης δόσης κατά 25 %. Για όλους τους ασθενείς με ανάγκη αιμοδιύλισης, συνιστάται συμπλήρωμα έως και 50 % της διαιρεμένης ημερήσιας δόσης αμέσως μετά το τέλος της αιμοδιύλισης. Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία και συσσώρευση ενός μεταβολίτη (χωρίς γνωστή φαρμακολογική δράση).

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται μέγιστη δόση 300 mg/ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος 50 kg ή περισσότερο 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 50 kg ή περισσότερο, δόση 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 λακοσαμίδα πρέπει να χορηγείται στους ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνο όταν τα αναμενόμενα θεραπευτικά οφέλη αναμένεται να αντισταθμίσουν τους πιθανούς κινδύνους. Η δόση μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί ενώ παρακολουθούνται προσεκτικά η δραστηριότητα της νόσου και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στον ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Εφηβοί και παιδιά με βάρος 50 kg ή περισσότερο

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

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

Η δόση καθορίζεται με βάση το βάρος του σώματος. Επομένως, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με το σιρόπι και η αλλαγή σε δισκία, εάν είναι επιθυμητό. Το Josamec διατίθεται μόνο ως δισκίο. Θα πρέπει να συνταγογραφούνται άλλα προϊόντα λακοσαμίδης με κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή.

Μονοθεραπεία (για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης)

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 κάθε εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση. Σε παιδιά με βάρος μικρότερο από 40 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση έως 12 mg/kg/ημέρα. Σε παιδιά με βάρος από 40 έως κάτω από 50 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση των 10 mg/kg/ημέρα.

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

Δόση έναρξης	2 mg/kg/ημέρα
Εφάπαξ δόση φόρτισης	Δε συνιστάται
Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	2 mg/kg/ημέρα κάθε 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 (για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ή για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων)

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, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 2 mg/kg/ημέρα κάθε εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί σταδιακά έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση. Σε παιδιά με βάρος μικρότερο από 20 kg, λόγω αυξημένης κάθαρσης σε σύγκριση με τους ενήλικες, συνιστάται μια μέγιστη δόση έως 12 mg/kg/ημέρα. Σε παιδιά με βάρος από 20 έως κάτω από 30 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση των 10 mg/kg/ημέρα και σε παιδιά με βάρος από 30 έως κάτω από 50 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση των 8 mg/kg/ημέρα, παρόλο που σε μελέτες ανοικτής επισήμανσης (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 στη συμπληρωματική θεραπεία για παιδιά και εφήβους με βάρος μικρότερο από 50 kg.

Δόση έναρξης	2 mg/kg/ημέρα
Εφάπαξ δόση φόρτισης	Δε συνιστάται
Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	2 mg/kg/ημέρα κάθε 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 δεν συνιστάται σε εφήβους και παιδιά με βάρος μικρότερο από 50 kg.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών

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

Τρόπος χορήγησης

Το Josamec προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν 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 συμπεριφορά

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για αρκετές ενδείξεις, έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα έδειξε επίσης μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και 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 αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και πρέπει να εξεταστεί η κατάλληλη θεραπεία. Αν εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς (και στα άτομα που τους φροντίζουν) να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή (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 σοβαρής 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 και των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που αποκλείουν 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 μελέτες με τη λακοσαμίδα σε επιληπτικούς ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός. Εντούτοις, και τα δύο αναφέρθηκαν σε μελέτες ανοικτής επισήμανσης σε επιληπτικούς ασθενείς και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Κατά 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, αυτά τα συμβάντα 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 ακανόνιστος παλμός, αίσθημα παλμών, βραχύτητα αναπνοής, αίσθημα ζάλης, λιποθυμία). Αν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή.

Ζάλη

Η θεραπεία με λακοσαμίδη έχει συσχετιστεί με ζάλη, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει την εμφάνιση τυχαίας κάκωσης ή πτώσεων. Επομένως, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να προσέχουν μέχρι να εξοικειωθούν με τις δυναμικές επιδράσεις του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Ενδεχόμενο έναρξης νέων ή επιδείνωσης των μυοκλονικών επιληπτικών κρίσεων

Έχει αναφερθεί έναρξη νέων ή επιδείνωση των μυοκλονικών επιληπτικών κρίσεων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς με PGTCs, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης. Σε ασθενείς με περισσότερους από έναν τύπους επιληπτικών κρίσεων, το όφελος του ελέγχου που παρατηρείται για έναν τύπο επιληπτικής κρίσης θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι οποιασδήποτε επιδείνωσης που παρατηρείται σε άλλο τύπο επιληπτικής κρίσης.

Δυναμικό ηλεκτρο-κλινικής επιδείνωσης σε συγκεκριμένα παιδιατρικά επιληπτικά σύνδρομα

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

100 mg & 150 mg:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει Sunset yellow FCF (E 110), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

200 mg:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει Ponceau 4R (E 124), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η λακοσαμίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του PR (συμπεριλαμβανομένων των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων που αποκλείουν τους διαύλους νατρίου) και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιαρρυθμικά. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδας σε κλινικές μελέτες δεν εντόπισε αυξημένη έκταση παράτασης του PR σε ασθενείς με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης ή λαμοτριγίνης.

In vitro δεδομένα

Τα δεδομένα γενικά υποδηλώνουν ότι η λακοσαμίδη έχει χαμηλό δυναμικό αλληλεπίδρασης. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6, και CYP2C9 δεν επάγονται και ότι τα CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, και CYP2E1 δεν αναστέλλονται από τη λακοσαμίδη σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες. Μια *in vitro* μελέτη υπέδειξε ότι η λακοσαμίδη δε μεταφέρεται από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη στο έντερο. Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ότι τα CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 είναι ικανά να καταλύουν το σχηματισμό του Ο-δεσμεθυλο μεταβολίτη.

In vivo δεδομένα

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

Το CYP2C19 αναστολέας της ομεπραζόλης (40 mg μία φορά ημερησίως) 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 σχετικό βαθμό.

Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς των CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη) και CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη), οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συστηματική έκθεση της λακοσαμίδης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν έχουν εξακριβωθεί *in vivo*, αλλά είναι πιθανές βάσει των *in vitro* δεδομένων.

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 λήξη της θεραπείας με αυτούς τους επαγωγείς ενζύμων πρέπει να γίνεται προσεκτικά.

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες 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. Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες υπολόγισαν ότι 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 του στόματος αντισυλληπτικά

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης, δεν υπήρξε κλινικά σχετική 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

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

Η συγχρήγηση της βαρφαρίνης και της λακοσαμίδης δεν έχει ως αποτέλεσμα κλινικά σχετική αλλαγή στη φαρμακοκινητική και τη 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, θεωρούνται απίθανες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω του 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 αποδειχτεί 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 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 διευκρινιστεί. 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 κύησης 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 επαναξιολογηθεί προσεκτικά.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η λακοσαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/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 ενέργειες 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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λακοσαμίδη έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θεραπεία με λακοσαμίδη έχει συσχετιστεί 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 επιδράσεις της λακοσαμίδης στην ικανότητά τους να διεξάγουν τις δραστηριότητες αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την ανάλυση συγκεντρωτικών κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο σε συμπληρωματική θεραπεία σε 1.308 ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, συνολικά το 61,9 % των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε λακοσαμίδη και το 35,2 % των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ανέφεραν τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (≥ 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 ανακουφιστούν με μείωση της δόσης. Η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και το γαστρεντερικό σύστημα συνήθως μειώνονταν 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 σε λακοσαμίδη και 1,6 % για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που είχε ως αποτέλεσμα διακοπή της θεραπείας με τη λακοσαμίδη ήταν η ζάλη.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ, όπως η ζάλη, μπορεί να είναι μεγαλύτερη μετά από μια δόση 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 λακοσαμίδα ήταν κεφαλαλγία και ζάλη. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10,6 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λακοσαμίδα και 15,6 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβαμαζεπίνη CR.

Το προφίλ ασφάλειας της λακοσαμίδης που αναφέρθηκε σε μία μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία με πρωτογενείς γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις (PGTCS) ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που αναφέρθηκε από τις συγκεντρωτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με PGTCS ήταν η μυοκλονική επιληψία (2,5 % στην ομάδα της λακοσαμίδης και 0 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και η αταξία (3,3 % στην ομάδα της λακοσαμίδης και 0 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη και η υπνηλία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που είχαν ως αποτέλεσμα διακοπή της θεραπείας με λακοσαμίδα ήταν η ζάλη και ο αυτοκτονικός ιδεασμός. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 9,1 % στην ομάδα της λακοσαμίδης και 4,1 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. 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 με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, 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 στο φάρμακο ⁽¹⁾	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ^(1,2)
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη Συγχυτική κατάσταση Αϋπνία ⁽¹⁾	Επιθετικότητα Διέγερση ⁽¹⁾ Ευφορική διάθεση ⁽¹⁾ Ψυχωσική διαταραχή ⁽¹⁾ Απόπειρα αυτοκτονίας ⁽¹⁾ Αυτοκτονικός ιδεασμός Ψευδαίσθηση ⁽¹⁾	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία	Μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις ⁽³⁾ Αταξία Διαταραχή ισοροπίας Επηρεασμένη μνήμη Γνωστική διαταραχή Υπνηλία Τρόμος Νυσταγμός Υπαισθησία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Παραίσθησία	Συγκοπή ⁽²⁾ Μη φυσιολογικός συντονισμός Δυσκινησία	Σπασμός
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία	Θάμβος όρασης		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τλιγγος 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 Μετωρισμός Δυσπεψία Ξηροστομία Διάρροια		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ⁽²⁾ Ηπατικό ένζυμο αυξημένο (> 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 Αίσθημα μέθης		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση Ρήξη δέρματος Μώλωπας		

⁽¹⁾ Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

⁽²⁾ Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

⁽³⁾ Αναφέρεται σε μελέτες PGTCS.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η χρήση της λακοσαμίδης σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση του διαστήματος PR. Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συγκοπή, βραδυκαρδία).

Σε συμπληρωματικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με επιληψία, το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης του αναφερόμενου κολποκοιλιακού αποκλεισμού πρώτου βαθμού δεν είναι συχνό, 0,7 %, 0 %, 0,5 % και 0 % για τη λακοσαμίδα 200 mg, 400 mg, 600 mg ή το εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Στις μελέτες αυτές, δεν παρατηρήθηκε κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή μεγαλύτερου βαθμού. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κολποκοιλιακού αποκλεισμού δευτέρου και τρίτου βαθμού συσχετιζόμενου με τη θεραπεία με λακοσαμίδα κατά την εμπειρία μετά κυκλοφορία του φαρμάκου. Στην κλινική μελέτη μονοθεραπείας για τη σύγκριση της λακοσαμίδης με την καρβαμαζεπίνη CR, το μέγεθος της αύξησης του διαστήματος PR ήταν παρόμοιο ανάμεσα στη λακοσαμίδα και στην καρβαμαζεπίνη.

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

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες, δεν έχουν αναφερθεί κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός.

Εντούτοις, και τα δύο έχουν αναφερθεί σε μελέτες ανοικτής επισήμανσης για την επιληψία και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες

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

Αντιδράσεις πολυοργανικής υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις πολυοργανικής υπερευαισθησίας (επίσης γνωστές ως Φαρμακευτική Αντίδραση 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 συσχετιστούν με την εμπλοκή διαφορετικών οργάνων συστημάτων. Σε περίπτωση υπόνοιας μιας αντίδρασης πολυοργανικής υπερευαισθησίας, η λακοσαμίδα 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 μελέτες ανοικτής επισήμανσης (n=408) συμπληρωματικής θεραπείας σε παιδιά ηλικίας από 4 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, παρότι η συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υπνηλία, έμετος και σπασμός) ήταν αυξημένη 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, η γνωστική 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 μελετών.

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Στη μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε τη λακοσαμίδη με την καρβαμαζεπίνη CR, ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη λακοσαμίδη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) φαίνεται να είναι παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Ωστόσο, σε ηλικιωμένους ασθενείς, έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (διαφορά ≥ 5 %) πτώσεων, διάρροιας και τρόμου σε σύγκριση με νεότερους ενήλικες ασθενείς. Η πιο συχνή σχετιζόμενη με την καρδιά ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία αναφέρθηκε σε ηλικιωμένους συγκριτικά με νεότερο ενήλικο πληθυσμό, ήταν ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού. Αυτός αναφέρθηκε με τη λακοσαμίδη στο 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 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 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 στον Εθνικό Οργανισμό 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 τύποι των ανεπιθύμητων ενεργειών που βίωσαν ασθενείς, οι οποίοι εκτέθηκαν σε δόσεις άνω των 400 mg έως 800 mg, δεν ήταν κλινικά διαφορετικοί από εκείνους των ασθενών που έλαβαν συνιστώμενες δόσεις της λακοσαμίδης.
- Αναφερόμενες αντιδράσεις μετά τη λήψη περισσότερων των 800 mg είναι ζάλη, ναυτία, έμετος, επιληπτικές κρίσεις (γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις, status epilepticus). Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας, σοκ και κώμα έχουν επίσης παρατηρηθεί. Θάνατοι έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά από λήψη οξείας εφάπαξ υπερδοσολογίας αρκετών 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 υπερδιεγερόμενων νευρωνικών μεμβρανών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Σε μη κλινικά πειράματα, η λακοσαμίδη σε συνδυασμό με τη λεβετιρακετάμη, την καρβαμαζεπίνη, τη φαινοτοΐνη, το βαλπροϊκό, τη λαμοτριγίνη, την τοπιραμάτη ή την γκαμπαπεντίνη έδειξε συνεργιστικές ή προσθετικές αντισπασμωδικές επιδράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης)

Ενήλικος πληθυσμός

Μονοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως μονοθεραπεία τεκμηριώθηκε σε μια διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων μελέτη μη κατωτερότητας συγκριτικά με την καρβαμαζεπίνη 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 έλαβαν θεραπεία με λακοσαμίδη και 91,1 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 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 έλαβαν θεραπεία με λακοσαμίδη και 82,7 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 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 στο συνολικό πληθυσμό. Στον πληθυσμό ηλικιωμένων, η δόση συντήρησης της λακοσαμίδης 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 (διάμεσος 71 ημέρες), κατά τη διάρκεια της στοχευμένης περιόδου παρατήρησης των 70 ημερών.

Συμπληρωματική θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως συμπληρωματική θεραπεία στις συνιστώμενες δόσεις (200 mg/ημέρα, 400 mg/ημέρα) τεκμηριώθηκε σε 3 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, με περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η λακοσαμίδη 600 mg/ημέρα αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματική σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 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 ενεργειών 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 μελέτες αυτές, στις οποίες συμμετείχαν 1.308 ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης κατά μέσο όρο 23 ετών, είχαν σχεδιαστεί 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 ατόμων 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 φόρτισης ενδοφλέβιας λακοσαμίδης καθορίστηκαν σε μία πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια και ανοχή της ταχείας έναρξης της λακοσαμίδης με τη χρήση μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης φόρτισης (συμπεριλαμβανομένων 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 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 4 ετών και άνω έχει παρεκταθεί από δεδομένα εφήβων και ενηλίκων με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, για τους οποίους αναμενόταν παρόμοια ανταπόκριση εφόσον έχουν τεκμηριωθεί οι παιδιατρικές προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και έχει αποδειχτεί η ασφάλεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αποτελεσματικότητα που υποστηρίζεται από τη 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 επιληπτικές 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 άτομα βάρους μικρότερου από 50 kg ή 100 mg/ημέρα σε άτομα 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 άτομα βάρους μικρότερου από 50 kg ή 50 ή 100 mg/ημέρα σε άτομα βάρους 50 kg ή περισσότερο, σε εβδομαδιαία διαστήματα έως ότου επιτευχθεί το στοχευμένο εύρος δοσολογίας της περιόδου συντήρησης. Τα άτομα 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. Τα άτομα 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 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 ατόμων 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 άτομα τόσο στην ομάδα λακοσαμίδης όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου είχαν παρόμοια και σταθερή σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (πρωτογενείς γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις)

Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία που βιώνουν πρωτογενείς γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις (PGTCS), θεμελιώθηκε σε μία 24 εβδομάδων διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη. Η μελέτη αποτελούνταν από ιστορική περίοδο αναφοράς διάρκειας 12 εβδομάδων, προοπτική περίοδο αναφοράς 4 εβδομάδων και περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων (η οποία περιλάμβανε περίοδο τιτλοποίησης 6 εβδομάδων και περίοδο συντήρησης 18 εβδομάδων). Οι επιλέξιμοι ασθενείς υπό σταθερή δόση 1 έως 3 αντιεπιληπτικών φαρμάκων που βίωσαν τουλάχιστον 3 τεκμηριωμένες PGTCS κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης περιόδου αναφοράς 16 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1 προς 1 για να λάβουν λακοσαμίδα ή εικονικό φάρμακο (ασθενείς στο σύνολο πλήρους ανάλυσης: λακοσαμίδα $n=118$, εικονικό φάρμακο $n=121$, εκ των οποίων 8 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα ≥ 4 έως <12 ετών και 16 ασθενείς στο ηλικιακό εύρος ≥ 12 έως <18 ετών έλαβαν θεραπεία με λακοσαμίδα και 9 και 16 ασθενείς, αντίστοιχα, με εικονικό φάρμακο).

Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν έως τη δόση-στόχο της περιόδου συντήρησης των 12 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg, 8 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς βάρους από 30 έως κάτω των 50 kg ή 400 mg/ημέρα σε ασθενείς βάρους 50 kg ή άνω.

Μεταβλητή αποτελεσματικότητας Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο N=121	Λακοσαμίδα N=118
Χρόνος έως τη δεύτερη PGTCS		
Διάμεσος αριθμός (ημέρες)	77,0	-
95 % ΔΕ	49,0· 128,0	-
Λακοσαμίδα – Εικονικό φάρμακο		
Λόγος κινδύνου	0,540	
95 % ΔΕ	0,377· 0,774	
Τιμή p	<0,001	
Χωρίς επιληπτικές κρίσεις		
Διαστρωματωμένη εκτίμηση Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95 % ΔΕ	10,4· 24,0	22,8· 39,9
Λακοσαμίδα – Εικονικό φάρμακο		
	14,1	
95 % ΔΕ	3,2· 25,1	
Τιμή p	0,011	

Σημείωση: Για την ομάδα της λακοσαμίδης, ο διάμεσος χρόνος έως τη δεύτερη PGTCS δεν μπορούσε να εκτιμηθεί με τις μεθόδους Kaplan-Meier επειδή >50% των ασθενών δε βίωσε δεύτερη PGTCS έως την Ημέρα 166.

Τα ευρήματα στην παιδιατρική υποομάδα ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα του συνολικού πληθυσμού

για τα κύρια, δευτερεύοντα και λοιπά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας.

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 το ρυθμό 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 ενώσεις 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 20 % της ποσότητας στα ούρα, αλλά εντοπίστηκε σε μικρές μόνο ποσότητες (0-2 %) στο ανθρώπινο πλάσμα ορισμένων ατόμων. 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. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική διαφορά στην έκθεση στη λακοσαμίδα 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 μελέτη αλληλεπίδρασης με την ομεπραζόλη (αναστολέας του CYP2C19) έδειξε ότι δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές 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. 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, ανακτήθηκε 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 προσεγγίζει συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης συγκρίσιμες με τη χορήγηση 100 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Φύλο

Κλινικές μελέτες 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 θεραπεία 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. Σε 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 μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν έχει προσδιοριστεί φαρμακολογική δράση του μεταβολίτη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στα άτομα 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 στα άτομα που συμμετείχαν στις μελέτες. Η μείωση της μη-νεφρικής κάθαρσης στους ασθενείς της μελέτης εκτιμήθηκε ότι οδηγούσε σε 20 % αύξηση στην AUC της λακοσαμίδης. Η φαρμακοκινητική της λακοσαμίδης 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 τους άνδρες νεαρής ηλικίας, αντίστοιχα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με το χαμηλότερο σωματικό βάρος. Η κανονικοποιημένη για το σωματικό βάρος διαφορά είναι 26 και 23 %, αντιστοίχως. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη μεταβλητότητα στην έκθεση. Στη μελέτη αυτή, η νεφρική κάθαρση της λακοσαμίδης 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 λακοσαμίδης καθορίστηκε σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με τη χρήση σποραδικών δεδομένων της συγκέντρωσης πλάσματος που αποκτήθηκαν από μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη μελέτη και τρεις μελέτες ανοικτής επισήμανσης σε 414 παιδιά με επιληψία ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών. Οι χορηγούμενες δόσεις λακοσαμίδης 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 ή 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).

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση σποραδικών δειγμάτων φαρμακοκινητικής από τη μελέτη PGTCS έδειξε παρόμοια έκθεση στους ασθενείς με PGTCS και στους ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Μια φαρμακολογική μελέτη ασφαλείας με ενδοφλέβια χορήγηση λακοσαμίδης σε σκύλους που βρίσκονταν σε κατάσταση αναισθησίας, έδειξε παροδικές αυξήσεις στο διάστημα PR και στη διάρκεια του συμπλέγματος 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 ενδοφλέβιες δόσεις 15-60 mg/kg, παρατηρήθηκαν επιβράδυνση της κολπικής και κοιλιακής αγωγιμότητας, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και κολποκοιλιακός διαχωρισμός.

Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν ήπιες, αναστρέψιμες ηπατικές αλλαγές σε αρουραίους, αρχίζοντας από έκθεση περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι αλλαγές αυτές περιλάμβαναν αυξημένο βάρος οργάνου, υπερτροφία των ηπατοκυττάρων, αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων στον ορό και αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια. Εκτός από την υπερτροφία των ηπατοκυττάρων, δεν παρατηρήθηκαν άλλες ιστοπαθολογικές αλλαγές.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε τρωκτικά και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των θνησιγενών νεογνών και των περιγεννητικών θανάτων των νεογνών, και ελαφρά μειωμένο μέγεθος των ζωντανών νεογνών και μειωμένο σωματικό βάρος των νεογνών, σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις σε αρουραίους, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης παρόμοια με την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Δεδομένου ότι σε ζώα δεν μπορούσαν να εξεταστούν υψηλότερα επίπεδα έκθεσης εξαιτίας της τοξικότητας στη μητέρα, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να χαρακτηριστεί πλήρως το δυναμικό εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης της λακτοσαμίδης. Μελέτες σε αρουραίους αποκάλυψαν ότι η λακτοσαμίδα και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν εύκολα τον πλακουντιακό φραγμό. Σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, οι τύποι της τοξικότητας δε διαφέρουν ποιοτικώς από εκείνους που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα. Στους νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης παρόμοια με την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Στους νεαρούς σκύλους, άρχισαν να παρατηρούνται παροδικά και δοσοεξαρτώμενα κλινικά σημεία ΚΝΣ σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης κάτω την αναμενόμενη κλινική έκθεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Οξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο
Κροσποβιδόνη (τύπου Α)
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης

Josamec 50 mg: Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Josamec 100 mg: Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Κίτρινο κινολίνης (E104), Sunset yellow FCF (E 110)

Josamec 150 mg: Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Sunset yellow FCF (E 110)

Josamec 200 mg: Brilliant Blue FCF (E133), Ponceau 4R (E 124)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

OPA/Al/PVC κυψέλες (blisters)

Μεγέθη συσκευασίας: 14 και 56 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

Innovis Pharma A.E.B.E.

Λεωφ. Μαραθώνος 144

15351 Παλλήνη Αττικής

Τηλ.: +30 216 200 5600

E-mail: info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

50 mg:

100 mg:

150 mg:

200 mg:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ