

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lacosamide/Anfarm 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 10 mg λακοσαμίδης.

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 200 mg λακοσαμίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 2,99 mg νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lacosamide/Anfarm ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την θεραπεία επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με επιληψία.

Το Lacosamide/Anfarm 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 2 ετών με επιληψία.
- για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 4 ετών με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Η θεραπεία με λακοσαμίδα μπορεί να ξεκινήσει με χορήγηση είτε από του στόματος (σιρόπι) είτε ενδοφλεβίως (διάλυμα για έγχυση). Το διάλυμα για έγχυση είναι μια εναλλακτική φαρμακοτεχνική μορφή για ασθενείς όταν η από του στόματος χορήγηση προσωρινά δεν είναι εφικτή. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με την ενδοφλέβια λακοσαμίδα εναπόκειται στην κρίση του ιατρού. Υπάρχει εμπειρία από τις κλινικές μελέτες με εγχύσεις λακοσαμίδης δύο φορές ημερησίως για έως και 5 ημέρες σε συμπληρωματική θεραπεία. Η μετάβαση μεταξύ της από στόματος και της ενδοφλέβιας χορήγησης ή και αντίστροφα μπορεί να γίνει αμέσως χωρίς τιτλοποίηση. Η συνολική ημερήσια δόση και η χορήγηση δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να διατηρηθούν. Όταν η δόση λακοσαμίδης είναι πάνω από 400 mg/ημέρα, πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με γνωστά προβλήματα καρδιακής αγωγιμότητας, με ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές που παρατείνουν το διάστημα PR, ή με σοβαρή καρδιοπάθεια (π.χ. ισχαιμία μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. πιο κάτω τον Τρόπο χορήγησης και την παράγραφο 4.4).

Η λακοσαμίδα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα (με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών).

Η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 2 ετών συνοψίζεται στον

ακόλουθο πίνακα.

Έφηβοι και παιδιά με βάρος 50 kg ή περισσότερο, και ενήλικες		
Δόση έναρξης	Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Μονοθεραπεία: 50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/ημέρα) ή 100 mg δύο φορές την ημέρα (200 mg/ημέρα) Συμπληρωματική θεραπεία: 50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/ημέρα)	50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/ημέρα) σε εβδομαδιαία διαστήματα	Μονοθεραπεία: έως 300 mg δύο φορές την ημέρα (600 mg/ημέρα) Συμπληρωματική θεραπεία: έως 200 mg δύο φορές την ημέρα (400 mg/ημέρα)
Εναλλακτική αρχική δοσολογία* (εάν εφαρμόζεται): 200 mg εφάπαξ δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 100 mg δύο φορές την ημέρα (200 mg/ημέρα)		
<small>*Δόση φόρτισης μπορεί να μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς σε καταστάσεις όπου ο γιατρός κρίνει ότι είναι δικαιολογημένη η ταχεία επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων λακοσαμίδης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος. Θα πρέπει να χορηγείται υπό ιατρική επίβλεψη λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα αυξημένης επίπτωσης 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.</small>		

Παιδιά από την ηλικία των 2 ετών και έφηβοι με βάρος μικρότερο των 50 kg		
Δόση έναρξης	Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Μονοθεραπεία και συμπληρωματική θεραπεία: 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με βάρος ≥ 6 kg έως < 50 kg	1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα) σε εβδομαδιαία διαστήματα	Μονοθεραπεία: -έως 6 mg/kg δύο φορές την ημέρα (12 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς ≥ 10 kg έως < 40 kg -έως 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς ≥ 40 kg έως < 50 kg
		Συμπληρωματική θεραπεία: -έως 6 mg/kg δύο φορές την ημέρα (12 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς ≥ 10 kg έως < 20 kg -έως 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς ≥ 20 kg έως < 30 kg -έως 4 mg/kg δύο φορές την ημέρα (8 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς ≥ 30 kg έως < 50 kg

Έφηβοι και παιδιά με βάρος 50 kg ή περισσότερο και ενήλικες

Μονοθεραπεία

(για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης)

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

Η λακοσαμίδα μπορεί επίσης να ξεκινήσει με μια δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα (200 mg/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 200 mg δύο φορές την ημέρα (400 mg/ημέρα) και οι οποίοι χρειάζονται πρόσθετο αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ακολουθείται η δοσολογία που συνιστάται για συμπληρωματική θεραπεία παρακάτω.

Συμπληρωματική θεραπεία (για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης ή για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg/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 (100 mg/ημέρα), μέχρι μια μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα (400 mg/ημέρα).

Παιδιά από την ηλικία των 2 ετών και έφηβοι με βάρος μικρότερο των 50 kg

Η δόση καθορίζεται με βάση το βάρος του σώματος.

Μονοθεραπεία (για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα), η οποία θα πρέπει να αυξηθεί σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 2 mg/kg δύο φορές την ημέρα (4 mg/kg/ημέρα) μετά από μία εβδομάδα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα) κάθε εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Σε παιδιά με βάρος από 10 kg έως κάτω των 40 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση έως 6 mg/kg δύο φορές την ημέρα (12 mg/kg/ημέρα). Σε παιδιά με βάρος από 40 έως κάτω των 50 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση 5 mg/kg δύο φορές ανά ημέρα (10 mg/kg/ημέρα).

Οι παρακάτω πίνακες παρέχουν παραδείγματα των όγκων του διαλύματος για έγχυση ανά χορήγηση ανάλογα με τη συνταγογραφημένη δόση και το σωματικό βάρος. Ο ακριβής όγκος του διαλύματος για έγχυση πρέπει να υπολογίζεται σύμφωνα με το ακριβές σωματικό βάρος του παιδιού.

Δόσεις μονοθεραπείας για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης που πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών με βάρος από 10 kg έως μικρότερο των 40 kg

Εβδομάδα	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Συνταγογραφημένη δόση	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Δόση έναρξης	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Βάρος	Χορηγούμενος όγκος					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)

30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Δόσεις μονοθεραπείας για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης που πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα σε παιδιά και εφήβους με βάρος από 40 kg έως μικρότερο των 50 kg⁽¹⁾

Εβδομάδα	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5
Συνταγογραφημένη δόση	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Δόση έναρξης	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Βάρος	Χορηγούμενος όγκος				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

(1) Η δοσολογία σε εφήβους με βάρος 50 kg ή περισσότερο είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων.

Συμπληρωματική θεραπεία (για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων από την ηλικία των 4 ετών ή για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης από την ηλικία των 2 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα), η οποία θα πρέπει να αυξηθεί σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 2 mg/kg δύο φορές την ημέρα (4 mg/kg/ημέρα) μετά από μία εβδομάδα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (2 mg/kg/ημέρα) κάθε εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί σταδιακά έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Εξαιτίας της αυξημένης κάθαρσης συγκριτικά με τους ενήλικες, σε παιδιά με βάρος από 10 kg έως μικρότερο των 20 kg, συνιστάται μέγιστη δόση έως 6 mg/kg δύο φορές την ημέρα (12 mg/kg/ημέρα). Σε παιδιά με βάρος από 20 έως κάτω των 30 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση των 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα (10 mg/kg/ημέρα) και σε παιδιά βάρους από 30 έως κάτω των 50 kg, συνιστάται μια μέγιστη δόση των 4 mg/kg δύο φορές την ημέρα (8 mg/kg/ημέρα), παρόλο που στις μελέτες ανοικτής επισήμανσης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2) έχει χρησιμοποιηθεί δόση έως 6 mg/kg δύο φορές την ημέρα (12 mg/kg/ημέρα) από μικρό αριθμό παιδιών από την τελευταία αυτή ομάδα.

Οι παρακάτω πίνακες παρέχουν παραδείγματα των όγκων διαλύματος για έγχυση ανά χορήγηση ανάλογα με τη συνταγογραφημένη δόση και το σωματικό βάρος. Ο ακριβής όγκος του διαλύματος για έγχυση πρέπει να υπολογίζεται σύμφωνα με το ακριβές σωματικό βάρος του παιδιού.

Δόσεις συμπληρωματικής θεραπείας που πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών και με βάρος από 10 kg έως μικρότερο των 20 kg

Εβδομάδα	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
----------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Συνταγογραφημένη δόση	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Δόση έναρξης	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Βάρος	Χορηγούμενος όγκος					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

Δόσεις συμπληρωματικής θεραπείας που πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα σε παιδιά και εφήβους με βάρος από 20 kg έως μικρότερο των 30 kg

Εβδομάδα	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5
Συνταγογραφημένη δόση	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Δόση έναρξης	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Βάρος	Χορηγούμενος όγκος				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Δόσεις συμπληρωματικής θεραπείας που πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα σε παιδιά και εφήβους με βάρος από 30 kg έως μικρότερο των 50 kg

Εβδομάδα	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4
Συνταγογραφημένη δόση	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Δόση έναρξης	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Μέγιστη συνιστώμενη δόση
Βάρος	Χορηγούμενος όγκος			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

Έναρξη της θεραπείας με λακοσαμίδα 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 τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων)

Σε εφήβους και παιδιά με βάρος 50 kg ή περισσότερο, και ενήλικες, η θεραπεία με λακοσαμίδα 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 συγκεντρώσεων λακοσαμίδης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος. Θα πρέπει να χορηγείται υπό ιατρική επίβλεψη λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα αυξημένης συχνότητας εμφάνισης σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας και ανεπιθύμητων ενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση δόσης φόρτισης δεν έχει μελετηθεί σε οξείες καταστάσεις, όπως το status epilepticus.

Διακοπή

Εάν η λακοσαμίδα πρέπει να διακοπεί, συνιστάται να μειωθεί σταδιακά η δόση σε εβδομαδιαίες μειώσεις των 4 mg/kg/ημέρα (για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg) ή 200 mg/ημέρα (για ασθενείς με σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο) για τους ασθενείς που έχουν επιτύχει δόση λακοσαμίδης \geq 6 mg/kg/ημέρα ή \geq 300 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Εάν κρίνεται ιατρικά απαραίτητο, μπορεί να εξεταστεί μια πιο αργή σταδιακή μείωση σε εβδομαδιαίες μειώσεις των 2 mg/kg/ημέρα ή 100 mg/ημέρα.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να εξετασθεί η συσχετιζόμενη με την ηλικία μειωμένη νεφρική κάθαρση με αύξηση των επιπέδων AUC (βλ. παρακάτω παράγραφο «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς 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 τη 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 λακοσαμίδη πρέπει να χορηγείται στους ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνον 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

Η λακοσαμίδη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών για τη θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων και κάτω των 2 ετών για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης, καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

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 των 50 kg.

Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα για έγχυση χορηγείται σε χρονικό διάστημα 15 έως 60 λεπτών δύο φορές την ημέρα. Προτιμάται διάρκεια έγχυσης τουλάχιστον 30 λεπτών για χορήγηση > 200 mg ανά έγχυση (δηλαδή > 400 mg/ημέρα).

Το Lacosamide/Anfarm διάλυμα για έγχυση μπορεί να χορηγείται ενδοφλεβίως χωρίς περαιτέρω αραιώση ή μπορεί να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %) ή με ενέσιμο γαλακτικό διάλυμα Ringer.

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 αρκετές ενδείξεις, έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά. Μια μετα – ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών 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 λακοσαμίδη. Συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και πρέπει να εξετασθεί η κατάλληλη θεραπεία. Αν εμφανισθούν 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 καρδιακή αγωγιμότητα

Σε κλινικές μελέτες με τη λακοσαμίδη, έχουν παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενες παρατάσεις του διαστήματος PR. Η λακοσαμίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενες προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως ασθενείς με γνωστά προβλήματα καρδιακής αγωγιμότητας ή σοβαρή καρδιοπάθεια (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 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 ασθενείς με επιληψία, δεν αναφέρθηκαν κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός. Εντούτοις, και τα δύο αναφέρθηκαν σε μελέτες ανοικτής επισήμανσης για την επιληψία 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). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν να αναζητήσουν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Ζάλη

Η θεραπεία με λακοσαμίδα έχει συσχετισθεί 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).

Έκδοχα

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 59,8 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 3 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

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 κρίσεις, δεν έχουν καθοριστεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες. Μια in vitro μελέτη υπέδειξε ότι η λακοσαμίδα δεν μεταφέρεται από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη στο έντερο. Τα in vitro δεδομένα

δείχνουν ότι τα ένζυμα CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 είναι ικανά να καταλύουν το σχηματισμό του Ο-δεσμεθυλο μεταβολίτη.

In vivo δεδομένα

Η λακοσαμίδα δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα CYP2C19 και CYP3A4 σε κλινικά σχετικό βαθμό. Η λακοσαμίδα δεν επηρέασε το AUC της μιδαζολάμης (που μεταβολίζεται από το CYP3A4, η λακοσαμίδα χορηγήθηκε σε δόση 200 mg δύο φορές την ημέρα), αλλά η C_{max} της μιδαζολάμης αυξήθηκε ελαφρώς (30 %). Η λακοσαμίδα δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης (που μεταβολίζεται από το CYP2C19 και το CYP3A4, η λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα. Επομένως, μέτριοι αναστολείς του CYP2C19 δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν τη συστηματική έκθεση στη λακοσαμίδα σε κλινικώς σχετικό βαθμό. Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς 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 των 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 λήξη της θεραπείας με αυτούς τους επαγωγείς ενζύμων πρέπει να γίνεται προσεκτικά.

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η λακοσαμίδα 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 συγχωρηγήθηκαν τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Άλλα

Μελέτες αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η λακοσαμίδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ της λακοσαμίδης και της μετορμίνης. Η συγχωρήγηση 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 λακοσαμίδα 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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ιατροί θα πρέπει να συζητήσουν τον οικογενειακό προγραμματισμό και την αντισύλληψη με τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν λακοσαμίδα (βλ. Κύηση).

Εάν μια γυναίκα αποφασίσει να μείνει έγκυος, η χρήση της λακοσαμίδης θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά.

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Για όλα τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αποδειχθεί ότι στους απογόνους γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερος από το ποσοστό 3 % περίπου του γενικού πληθυσμού. Στον πληθυσμό που λαμβάνει θεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των δυσπλασιών όταν λήφθηκαν πολλά φάρμακα, ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο ευθύνονται η θεραπεία και/ή η νόσος δεν έχει διευκρινισθεί.

Επίσης, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιδείνωση της νόσου βλάπτει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο.

Κίνδυνος που σχετίζεται με τη λακοσαμίδα

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 λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η λακοσαμίδα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για προληπτικούς λόγους, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λακοσαμίδα.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγή αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε δόσεις που παράγουν εκθέσεις πλάσματος (AUC) έως και 2 φορές περίπου την AUC πλάσματος στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λακοσαμίδα έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θεραπεία με λακοσαμίδα έχει συσχετισθεί με ζάλη ή θαμπή όραση.

Επομένως, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χειρίζονται άλλα πιθανώς επικίνδυνα μηχανήματα μέχρις ότου να εξοικειωθούν με τις δράσεις της λακοσαμίδης στην ικανότητά τους να διεξάγουν τις δραστηριότητες αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την ανάλυση συγκεντρωτικών 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 λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα ήταν ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία και διπλωπία. Αυτές ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας έντασης. Ορισμένες ήταν δοσοεξαρτώμενες και μπορούσαν να ανακουφισθούν 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 λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα ήταν η ζάλη.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ, όπως η ζάλη, μπορεί να είναι υψηλότερη 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 τονικοκλονικές 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 αναφέρθηκαν 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 παρουσιάζονται 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 Συγγλυτική κατάσταση Αϋπνία ⁽¹⁾	Επιθετικότητα Διέγερση ⁽¹⁾ Ευφορική συναισθηματική διάθεση ⁽¹⁾ Ψυχωσική διαταραχή ⁽¹⁾ Απόπειρα αυτοκτονίας ⁽¹⁾ Αυτοκτονικός ιδεασμός Ψευδαίσθηση ⁽¹⁾	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία	Μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις ⁽³⁾ Αταξία Διαταραχή ισορροπίας Επηρεασμένη μνήμη Γνωστική διαταραχή Υπνηλία Τρόμος Νυσταγμός Υπαισθησία Δυσαρθρία Διαταραχή της προσοχής Παραισθησία	Συγκοπή ⁽²⁾ Μη φυσιολογικός συντονισμός Δυσκινησία	Σπασμός
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία	Θάμβος όρασης		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος Εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές			Κολποκοιλιακός αποκλεισμός ^(1,2) Βραδυκαρδία ^(1,2) Κολπική Μαρμαρυγή ^(1,2) Κολπικός Πτερυγισμός ^(1,2)	Κοιλιακή ταχυαρρυθμία ⁽¹⁾
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσπεψία Ξηροστομία Διάρροια		

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ⁽²⁾ Ηπατικό ένζυμο αυξημένο (> 2 x ULN) ⁽¹⁾	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα ⁽¹⁾	Αγγειοοίδημα ⁽¹⁾ Κνίδωση ⁽¹⁾	Σύνδρομο Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ⁽¹⁾
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Διαταραχή του βαδίσματος Εξασθένηση Κόπωση Ευερεθιστότητα Αίσθηση μέθης Πόνος στο σημείο της ένεσης ή δυσφορία ⁽⁴⁾ Ερεθισμός ⁽⁴⁾	Ερύθημα ⁽⁴⁾	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση Ρήξη δέρματος Μώλωπας		

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

⁽²⁾ Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

⁽³⁾ Αναφέρεται σε μελέτες PGTCS.

⁽⁴⁾ Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η χρήση της λακοσαμίδης σχετίζεται με δόσοεξαρτώμενη 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, δηλαδή 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 λακοσαμίδη και σε 1/442 (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 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 λακοσαμίδη σε ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, οι οποίοι έλαβαν ταυτόχρονα 1 έως 3 αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αυξήσεις της ALT σε $\geq 3 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,7 % (7/935) των ασθενών που έλαβαν λακοσαμίδη και 0 % (0/356) στους ασθενείς 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 λακοσαμίδη πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της λακοσαμίδης σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (255 ασθενείς από την ηλικία του 1 μηνός έως κάτω των 4 ετών και 343 ασθενείς από την ηλικία των 4 ετών έως κάτω των 17 ετών) και σε μελέτες ανοικτής επισήμανσης (847 ασθενείς από την ηλικία του 1 μηνός έως λιγότερο από ή ίσο με την ηλικία των 18 ετών) συμπληρωματικής θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένα, η λακοσαμίδη δεν ενδείκνυται στο εν λόγω ηλικιακό εύρος.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν η πυρεξία, η ρινοφαρυγγίτιδα, η φαρυγγίτιδα, η μειωμένη όρεξη, η μη φυσιολογική συμπεριφορά και ο λήθαργος. Αναφέρθηκε υπνηλία συχνότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό ($\geq 1/10$) συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό ($\geq 1/100$ έως $<1/10$).

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 παρόμοιο 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 του τομέα της υγειονομικής

περίθαλψης 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 τα 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 τονικοκλονικές 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 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 τη βραδεία απενεργοποίηση των τασειοελεγχόμενων διαύλων νατρίου, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των υπερδιεγερόμενων νευρωνικών μεμβρανών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λακοσαμίδα 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 λακοσαμίδα σε συνδυασμό με τη λεβετιρασετάμη, την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη, 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 στον συνολικό πληθυσμό. Στον πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών, 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 δοκιμή. 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 300mg/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 συμπληρωματικής θεραπείας, 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 δεν συνιστάται. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 400 mg/ημέρα. Οι μελέτες αυτές, στις οποίες συμμετείχαν 1308 ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης κατά μέσο όρο 23 ετών, είχαν σχεδιασθεί για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λακοσαμίδης όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με 1-3 αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση. Το συνολικό ποσοστό 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, ανοικτής 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 σαν συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας 16 έως 60 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης έχουν παρόμοια παθοφυσιολογία και κλινική έκφραση σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών και σε ενήλικες. Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης σε παιδιά ηλικίας 2

ετών και άνω έχει παρεκταθεί από δεδομένα εφήβων και ενηλίκων με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, για τους οποίους αναμενόταν παρόμοια ανταπόκριση εφόσον τεκμηριώνονται οι παιδιατρικές προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και αποδεικνύεται η ασφάλεια (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Στατιστικά 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 τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις)

Η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία που βιώνουν πρωτογενείς γενικευμένες τονικοκλονικές 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 λακοσαμίδη ή εικονικό φάρμακο (ασθενείς στο σύνολο πλήρους ανάλυσης: λακοσαμίδη 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 LCM 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	Λακοσαμίδη N=118
---	---------------------------	------------------

Χρόνος έως τη δεύτερη PGTCS		
Διάμεσος αριθμός (ημέρες)	77,0	-
95 % ΔΕ	49,0, 128,0	-
Λακωσαμίδη - 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
Λακωσαμίδη - Εικονικό φάρμακο		
95 % ΔΕ	3,2, 25,1	
Τιμή p	0,011	

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

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η C_{max} επιτυγχάνεται στο τέλος της έγχυσης. Η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνει αναλογικά με τη δόση μετά από του στόματος (100-800 mg) και ενδοφλέβια (50300 mg) χορήγηση.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Ένα πολικό κλάσμα που υποστηρίχθηκε ότι ήταν παράγωγα σερίνης, αντιπροσώπευε περίπου το 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 διαφορά στην έκθεση στη λακωσαμίδη 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 λακωσαμίδης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι η σημασία της οδού αυτής είναι μικρή. Η συγκέντρωση της Ο- δεσμεθυλο-λακωσαμίδης στο πλάσμα είναι περίπου 15 % της συγκέντρωσης της λακωσαμίδης στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης δεν έχει γνωστή φαρμακολογική δράση.

Αποβολή

Η λακωσαμίδη 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. Εν τη απουσία αιμοδιύλισης σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, τα επίπεδα ήταν αυξημένα και αυξάνονταν συνεχώς κατά τη διάρκεια της δειγματοληψίας 24ώρου. 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 η 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 ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Σε μελέτη σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας > 75 ετών, η 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 %, αντίστοιχως. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη μεταβλητότητα στην έκθεση. Στη μελέτη αυτή, η νεφρική κάθαρση της λακοσαμίδης 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 λακοσαμίδης καθορίστηκε σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με τη χρήση σποραδικών δεδομένων της συγκέντρωσης πλάσματος που αποκτήθηκαν από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και πέντε μελέτες ανοικτής επισήμανσης σε 1.655 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με επιληψία ηλικίας 1 μηνός έως 17 ετών. Τρεις από αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, 7 σε παιδιατρικούς ασθενείς, και 1 σε μεικτό πληθυσμό. Οι χορηγούμενες δόσεις λακοσαμίδης κυμαίνονταν από 2 έως 17,8 mg/kg/ημέρα με λήψη δύο φορές ημερησίως, η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 600 mg/ημέρα.

Η τυπική κάθαρση πλάσματος εκτιμήθηκε ότι ήταν 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h και 1,34 L/h για παιδιατρικούς ασθενείς με βάρους 10 kg, 20 kg, 30 kg και 50 kg, αντιστοίχως. Συγκριτικά, η κάθαρση πλάσματος εκτιμήθηκε σε 1,74 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 λακωσαμίδης 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 λακωσαμίδης 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 αλλοιώσεις σε αρουραίους, αρχίζοντας από έκθεση περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση. Οι αλλοιώσεις 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 αλλοιώσεις.

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 εξετασθούν υψηλότερα επίπεδα έκθεσης εξαιτίας της τοξικότητας στη μητέρα, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να χαρακτηριστεί πλήρως το δυναμικό εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης της λακωσαμίδης.

Μελέτες σε αρουραίους αποκάλυψαν ότι η λακωσαμίδα και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν εύκολα τον πλακουντιακό φραγμό. Σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, οι τύποι της τοξικότητας δεν διαφέρουν ποιοτικά 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

ύδωρ για ενέσιμα
χλωριούχο νάτριο
υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασίες μέχρι 25°C και για 48 ώρες στους 2–8°C για προϊόντα που αναμιγνύονται με μέσα αραίωσης που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 και τα οποία φυλάσσονται σε σάκους από γυαλί ή PVC.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C, εκτός και αν η αραίωση έγινε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα για έγχυση 20 ml που περιέχεται σε διανυγές, άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I, κλειστό με γκρι, ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με φθοροπολυμερές, καπάκι αλουμινίου και γκρι πλαστικό αποσπώμενο δίσκο.

Συσκευασίες 1×20 ml and 5×20 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προϊόν με αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν είναι μόνο για εφάπαξ χρήση, τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Το Lacosamide/Anfarm διάλυμα για έγχυση βρέθηκε ότι είναι φυσικά συμβατό και χημικά σταθερό όταν αναμιγνύεται με τα παρακάτω μέσα αραίωσης για 24 ώρες σε θερμοκρασίες μέχρι 25°C και για 48 ώρες στους 2–8°C.

Μέσα αραίωσης:

χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα

γλυκόζη 50 mg/ml (5 %) ενέσιμο διάλυμα

γαλακτικό Ringer ενέσιμο διάλυμα

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας,

14 564 Κηφισιά Αττικής, Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 6831632

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]