

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lacosamide AB 50 mg comprimés pelliculés
Lacosamide AB 100 mg comprimés pelliculés
Lacosamide AB 150 mg comprimés pelliculés
Lacosamide AB 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lacosamide AB 50 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 50 mg de lacosamide.

Lacosamide AB 100 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 100 mg de lacosamide.

Lacosamide AB 150 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 150 mg de lacosamide.

Lacosamide AB 200 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 200 mg de lacosamide.

Excipient(s) à effet notoire

50 mg : un comprimé pelliculé contient 0,075 mg de lécithine (soja).
100 mg : un comprimé pelliculé contient 0,15 mg de lécithine (soja).
150 mg : un comprimé pelliculé contient 0,225 mg de lécithine (soja).
200 mg : un comprimé pelliculé contient 0,30 mg de lécithine (soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Lacosamide AB50 mg comprimés pelliculés : [Taille : 10,4 x 4,9 mm]

Comprimés pelliculés de couleur rose clair à rose, de forme ovale, gravés « 50 » sur une face et « LA » sur l'autre face.

Lacosamide AB100 mg comprimés pelliculés : [Taille : 13,1 x 6,1 mm]

Comprimés pelliculés de couleur jaune pâle à jaune, de forme ovale, gravés « 100 » sur une face et « L » et « A » de part et d'autre de la barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Lacosamide AB150 mg comprimés pelliculés : [Taille : 15,1 x 7,0 mm]

Comprimés pelliculés de couleur orange pâle à orange rosâtre, de forme ovale, gravés « 150 » sur une face et « L » et « A » de part et d'autre de la barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Lacosamide AB200 mg comprimés pelliculés : [Taille : 16,5 x 7,7 mm]

Comprimés pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, de forme ovale, gravés « 200 » sur une face et « L » et « A » de part et d'autre de la barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lacosamide AB est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans atteints d'épilepsie.

Lacosamide AB est indiqué en association

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans atteints d'épilepsie.
- dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médecin doit prescrire la formulation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids et de la dose. La posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans est résumée dans le tableau qui suit.

Le lacosamide doit être pris deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

En cas d'oubli d'une dose, il convient de demander au patient de la prendre immédiatement, puis de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle. Si le patient constate qu'il a oublié une dose dans les 6 heures précédant la dose suivante de lacosamide, il convient de lui dire d'attendre et de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre de dose double.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes		
Dose initiale	Titration (paliers progressifs)	Dose maximale recommandée
Monothérapie : 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) ou 100 mg deux fois par jour (200 mg par jour) Traitement en association : 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalles hebdomadaires	Monothérapie : jusqu'à 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour) Traitement en association : jusqu'à 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour)
Dosage initial alternatif* (le cas échéant) : Dose de charge unique de 200 mg suivie de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour)		
* Une dose de charge peut être administrée lorsque le médecin souhaite obtenir rapidement, pour un patient, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre du lacosamide et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible augmentation de la survenue d'arythmies cardiaques graves et des effets indésirables affectant le système nerveux central (voir rubrique 4.8). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée en situation aiguë comme l'état de mal épileptique.		

Enfants à partir de 2 ans et adolescents pesant moins de 50 kg*		
Dose initiale	Titration (paliers progressifs)	Dose maximale recommandée
Monothérapie et traitement en association : 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)	1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) à intervalles	Monothérapie : - jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) pour les patients \geq 10 kg à < 40 kg

	hebdomadaires	- jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) pour les patients \geq 40 kg à < 50 kg
		Traitement en association : - jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) pour les patients \geq 10 kg à < 20 kg - jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) pour les patients \geq 20 kg à < 30 kg - jusqu'à 4 mg/kg deux fois par jour (8 mg/kg/jour) pour les patients \geq 30 kg à < 50 kg
* Les enfants de moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec d'autres formulations appropriées disponibles sur le marché.		

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

Monothérapie (dans le traitement des crises partielles)

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) et doit être augmentée à une dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour) après une semaine.

Le lacosamide peut également être instauré à la dose de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour), en fonction de l'évaluation, par le médecin, de la réduction requise des crises d'épilepsie par rapport aux effets indésirables potentiels.

Selon la réponse et la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalles d'une semaine, jusqu'à une dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour).

Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour) et nécessitant un médicament antiépileptique supplémentaire, la posologie recommandée ci-dessous pour le traitement en association doit être respectée.

Traitement en association (dans le traitement des crises partielles ou des crises tonico-cloniques généralisées primaires)

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) et doit être augmentée à une dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour) après une semaine. Selon la réponse et la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalles d'une semaine, jusqu'à une dose quotidienne maximale recommandée de 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour).

Enfants à partir de 2 ans et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose est déterminée en fonction du poids corporel. Il est donc recommandé d'instaurer le traitement avec le sirop et de passer aux comprimés, si cela est souhaité. Lors de la prescription du sirop, la dose doit être exprimée en volume (ml) plutôt qu'en poids (mg).

Monothérapie (dans le traitement de crises partielles)

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour), qui sera augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine. En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut encore être augmentée par paliers de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) chaque semaine. La dose doit être augmentée graduellement jusqu'à obtention de la réponse optimale. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. Chez les enfants pesant de 10 kg à moins de 40 kg, une dose maximale de 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 kg à moins de 50 kg, une dose maximale de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) est recommandée.

Traitement en association (dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires à partir de 4 ans ou dans le traitement de crises partielles à partir de 2 ans)

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour), qui sera augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine. En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut encore être augmentée par paliers de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) chaque semaine. La dose doit être ajustée graduellement jusqu'à obtention de la réponse optimale. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. En raison d'une clairance accrue par rapport aux adultes, chez les enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg, une dose maximale de 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 kg à moins de 30 kg, une dose maximale de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) est recommandée et chez les enfants pesant de 30 kg à moins de 50 kg, une dose maximale de 4 mg/kg deux fois par jour (8 mg/kg/jour) est recommandée, bien que dans des études en ouvert (voir rubriques 4.8 et 5.2), une dose allant jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) ait été utilisée chez un petit nombre d'enfants de ce dernier groupe.

Instauration du traitement par lacosamide par une dose de charge (monothérapie initiale ou conversion à la monothérapie dans le traitement des crises partielles ou en association dans le traitement des crises partielles ou des crises tonico-cloniques généralisées primaires)

Chez les adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes, le traitement par lacosamide peut également être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivie environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour).

Les ajustements ultérieurs de la posologie doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme décrit ci-dessus. Une dose de charge peut être administrée dans les cas où le médecin estime que l'obtention rapide de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre et de l'effet thérapeutique du lacosamide est justifiée. Elle doit être administrée sous surveillance médicale, en tenant compte de l'augmentation possible de l'incidence d'arythmies cardiaques graves et d'effets indésirables au niveau du système nerveux central (voir rubrique 4.8). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée dans des conditions aiguës telles que l'état de mal épileptique.

Arrêt du traitement

Si le lacosamide doit être interrompu, il est recommandé de réduire la dose progressivement par le biais de diminutions hebdomadaires de la dose de 4 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou de 200 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de 50 kg ou plus) pour les patients qui ont atteint une dose de lacosamide ≥ 6 mg/kg/jour ou ≥ 300 mg/jour, respectivement. Une réduction plus lente par diminutions hebdomadaires de la dose de 2 mg/kg/jour ou de 100 mg/jour peut être envisagée, en cas de nécessité médicale.

Chez les patients qui développent une arythmie cardiaque grave, une évaluation clinique du rapport bénéfice/risque doit être réalisée et, si nécessaire, le lacosamide doit être arrêté.

Populations particulières

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Une diminution de la clairance rénale liée à l'âge, avec augmentation de l'ASC, doit être prise en compte chez les patients âgés (voir paragraphe suivant « Insuffisance rénale » et rubrique 5.2). Les données cliniques relatives aux patients âgés atteints d'épilepsie sont limitées, en particulier à des doses supérieures à 400 mg/jour (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ($\text{Clcr} > 30$ ml/min). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais elle doit ensuite être augmentée avec prudence (> 200 mg par jour). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{Clcr} \leq 30$ ml/min) ou d'insuffisance rénale au stade terminal, une dose

maximale de 250 mg/jour est recommandée et la dose doit être augmentée avec prudence. Si une dose de charge est indiquée, une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg deux fois par jour pendant la première semaine doit être utilisée. Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{Clcr} \leq 30 \text{ ml/min}$) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée. Chez tous les patients nécessitant une hémodialyse, un supplément allant jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée directement après la fin de l'hémodialyse est recommandé. Les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal doivent être traités avec prudence, compte tenu de l'expérience clinique réduite et de l'accumulation d'un métabolite (sans activité pharmacologique connue).

Insuffisance hépatique

Une dose maximale de 300 mg/jour est recommandée chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

La dose doit être augmentée avec prudence chez ces patients, en tenant compte de l'insuffisance rénale coexistante. Chez les adolescents et les adultes pesant 50 kg ou plus, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la dose doit ensuite être augmentée ($> 200 \text{ mg}$ par jour) avec prudence. Sur la base des données chez l'adulte, la dose maximale doit être réduite de 25 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne doit être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si le bénéfice thérapeutique attendu l'emporte sur les risques possibles. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose moyennant une observation attentive de l'activité de la maladie et des effets indésirables possibles chez le patient.

Population pédiatrique

Le lacosamide n'est pas recommandé pour une utilisation chez des enfants de moins de 4 ans dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires et de moins de 2 ans dans le traitement des crises partielles en raison de données de sécurité et d'efficacité limitées pour ces groupes d'âge, respectivement

Dose de charge

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de lacosamide doivent être administrés par voie orale. Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré connu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par médicaments antiépileptiques dans diverses indications. Une méta-analyse des études cliniques randomisées contrôlées contre placebo évaluant des médicaments antiépileptiques a également mis en évidence une faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru en association avec le lacosamide.

Par conséquent, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et un traitement doit être envisagé. Les patients (et leurs soignants) doivent être invités à consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires (voir rubrique 4.8).

Rythme et conduction cardiaques

Un allongement de l'intervalle PR lié à la dose de lacosamide a été observé lors d'études cliniques. Le lacosamide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles pro-arythmiques sous-jacents, notamment chez les patients atteints de troubles connus de la conduction cardiaque ou d'une cardiopathie sévère (par ex. ischémie/infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, cardiopathie structurale ou canalopathies sodiques cardiaques) et chez les patients traités au moyen de médicaments qui affectent la conduction cardiaque, notamment des médicaments antiarythmiques et antiépileptiques bloquant les canaux sodiques (voir rubrique 4.5), ainsi que chez les patients âgés.

Chez ces patients, un ECG doit être envisagé avant une augmentation de la dose de lacosamide au-delà de 400 mg/jour et après la titration de la dose de lacosamide jusqu'à l'état d'équilibre.

Dans les études contrôlées cliniques contre placebo évaluant le lacosamide chez les patients épileptiques, des cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'ont pas été rapportés. Ces deux troubles ont cependant été rapportés lors d'études en ouvert portant sur l'épilepsie et dans le cadre de l'expérience postérieure à la mise sur le marché.

Des cas de bloc AV (notamment de bloc AV du deuxième degré ou supérieur) ont été signalés après la mise sur le marché. Chez les patients présentant des troubles pro-arythmiques, une tachyarythmie ventriculaire a été rapportée. Dans de rares cas, ces événements ont entraîné une asystole, un arrêt cardiaque et le décès chez des patients présentant des troubles pro-arythmiques sous-jacents.

Les patients doivent être informés des symptômes de l'arythmie cardiaque (p. ex. pouls lent, rapide ou irrégulier, palpitations, essoufflement, sensation d'étourdissement, évanouissement). Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes apparaissent.

Sensations vertigineuses

Le traitement par lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui pourraient augmenter la fréquence des lésions ou chutes accidentelles. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles du médicament (voir rubrique 4.8).

Possibilité de nouvelle survenue ou d'aggravation de crises myocloniques

La nouvelle survenue ou l'aggravation de crises myocloniques a été rapportée chez des patients adultes et pédiatriques présentant des crises tonico-cloniques généralisées primaires, en particulier pendant la titration. Chez les patients présentant plus d'un type de crise, le bénéfice observé du contrôle pour un type de crise doit être évalué par rapport à toute aggravation observée d'un autre type de crise.

Possibilité de dégradation électro-clinique en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques

La sécurité et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques atteints d'un syndrome épileptique et chez qui des crises partielles et généralisées peuvent coexister n'ont pas été établies.

Excipients

Lacosamide AB contient de la lécithine de soja. Par conséquent, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients allergiques à l'arachide ou au soja.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le lacosamide doit être utilisé avec prudence chez les patients traités au moyen de médicaments connus pour être associés à un allongement de l'intervalle PR (notamment les médicaments antiépileptiques bloquant les canaux sodiques) et chez les patients traités par antiarythmiques. Cependant, l'analyse des sous-groupes lors d'études cliniques n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'intervalle PR chez les patients recevant simultanément de la carbamazépine ou de la lamotrigine.

Données *in vitro*

Les données laissent généralement supposer que le potentiel d'interaction du lacosamide est faible. Des études *in vitro* indiquent que les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C9 ne sont pas induites et que les CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2E1 ne sont pas inhibées par le lacosamide aux concentrations plasmatiques observées dans les études cliniques. Une étude *in vitro* a indiqué que le lacosamide n'est pas transporté par la glycoprotéine P dans l'intestin. Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl.

Données *in vivo*

Le lacosamide n'inhibe pas et n'induit pas le CYP2C19 et le CYP3A4 de manière cliniquement pertinente.

Le lacosamide n'a pas modifié l'ASC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4, le lacosamide étant administré à raison de 200 mg deux fois par jour), mais la C_{max} du midazolam a été légèrement augmentée (30 %). Le lacosamide n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'oméprazole (métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, le lacosamide étant administré à raison de 300 mg deux fois par jour).

L'oméprazole (40 mg une fois par jour), inhibiteur du CYP2C19, n'a pas induit une modification cliniquement significative de l'exposition au lacosamide. Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs modérés du CYP2C19 affectent l'exposition systémique au lacosamide dans une mesure cliniquement pertinente.

La prudence est recommandée en cas de traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP2C9 (p. ex. fluconazole) et du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine), qui peuvent provoquer une augmentation de l'exposition systémique au lacosamide. De telles interactions n'ont pas été établies *in vivo*, mais sont possibles compte tenu des données *in vitro*.

Les inducteurs enzymatiques puissants tels que la rifampicine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire modérément l'exposition systémique au lacosamide. Par conséquent, la mise en œuvre ou l'interruption du traitement par ces inducteurs enzymatiques doit être effectuée avec précaution.

Médicaments antiépileptiques

Dans les études d'interaction, le lacosamide n'a pas modifié de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques du lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine ni par l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différents groupes d'âge ont montré qu'un traitement concomitant par d'autres médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, à diverses doses) diminuait l'exposition systémique globale au lacosamide de 25 % chez l'adulte et de 17 % chez l'enfant.

Contraceptifs oraux

Lors d'une étude d'interaction, aucune interaction cliniquement pertinente entre le lacosamide et les contraceptifs oraux éthinylœstradiol et lévonorgestrel n'a été observée. Les concentrations de progestérone n'ont pas été affectées lorsque les médicaments ont été administrés conjointement.

Autres

Des études d'interaction ont montré que le lacosamide n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre le lacosamide et la metformine.

L'administration concomitante de warfarine et de lacosamide n'entraîne pas de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique ni de la pharmacodynamique de la warfarine.

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique concernant l'interaction du lacosamide avec l'alcool ne soit disponible, un effet pharmacodynamique ne peut être exclu.

Le lacosamide montre une faible liaison aux protéines, à savoir moins de 15 %. Par conséquent, les interactions cliniquement pertinentes avec d'autres médicaments par compétition au niveau des sites de liaison aux protéines sont considérées comme peu probables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les médecins doivent discuter de l'utilisation de contraceptifs et des projets de grossesse avec les femmes en âge de procréer et traitées par lacosamide (voir Grossesse).

Si une femme décide de débiter une grossesse, il convient de réévaluer avec précaution l'utilisation du lacosamide.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été montré que la prévalence de malformations chez les enfants de femmes traitées atteintes d'épilepsie est deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée en cas de polythérapie. Néanmoins, la mesure dans laquelle le traitement et/ou la maladie est responsable n'a pas été déterminée.

En outre, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, car l'aggravation de la maladie serait préjudiciable à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Risque lié au lacosamide

Aucune donnée adéquate relative à l'utilisation du lacosamide chez les femmes enceintes n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effet tératogène chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Le lacosamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste (si le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si une femme envisage une grossesse, l'utilisation de ce médicament doit être réévaluée avec soin.

Allaitement

Le lacosamide est excrété dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par le lacosamide.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles ou femelles n'a été observé aux doses produisant une exposition plasmatique (ASC) jusqu'à environ 2 fois celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lacosamide n'a aucun effet ou a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses ou à une vision trouble.

Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire ni d'utiliser d'autres machines potentiellement dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets du lacosamide sur leur capacité à exécuter de telles activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Sur la base de l'analyse groupée d'études cliniques contrôlées contre placebo dans le traitement en association chez 1 308 patients présentant des crises partielles, 61,9 % des patients randomisés au lacosamide et 35,2 % des patients randomisés au groupe placebo ont rapporté, au total, au moins 1 effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) avec le traitement par lacosamide étaient des sensations vertigineuses, des céphalées, des nausées et une diplopie. Leur intensité était généralement légère à modérée. Certains étaient liés à la dose et pouvaient être atténués en réduisant celle-ci. L'incidence et la gravité des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) et le système gastro-intestinal (GI) ont généralement diminué avec le temps.

Dans toutes ces études cliniques contrôlées, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été de 12,2 % chez les patients randomisés au lacosamide et de 1,6 % chez les patients randomisés au placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement par lacosamide était les sensations vertigineuses.

L'incidence des effets indésirables touchant le SNC, tels que les sensations vertigineuses, pourrait être plus élevée après une dose de charge.

Sur la base de l'analyse des données d'une étude clinique de non-infériorité en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine à libération prolongée (LP), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) pour le lacosamide étaient des céphalées et des sensations vertigineuses. Le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été de 10,6 % chez les patients traités par lacosamide et de 15,6 % pour les patients traités par carbamazépine LP.

Le profil de sécurité du lacosamide rapporté dans une étude menée chez des patients âgés de 4 ans ou plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises tonico-cloniques généralisées primaires (crises TCGP) était cohérent avec le profil de sécurité rapporté dans les études cliniques groupées contrôlées contre placebo dans les crises partielles. Les autres effets indésirables rapportés chez les patients présentant des crises TCGP étaient l'épilepsie myoclonique (2,5 % dans le groupe lacosamide et 0 % dans le groupe placebo) et l'ataxie (3,3 % dans le groupe lacosamide et 0 % dans le groupe placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les sensations vertigineuses et la somnolence. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par lacosamide étaient les sensations vertigineuses et les idées suicidaires. Le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était de 9,1 % dans le groupe lacosamide et de 4,1 % dans le groupe placebo.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les fréquences des effets indésirables rapportés lors des études cliniques et après la mise sur le marché. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent

(≥ 1/10), fréquent (de ≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (de ≥ 1/1 000 à < 1/100) et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose ⁽¹⁾
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽¹⁾	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ^(1,2)
Affections psychiatriques		Dépression État confusionnel Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Troubles psychotiques ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idées suicidaires Hallucination ⁽¹⁾	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalée	Crises myocloniques ⁽³⁾ Ataxie Troubles de l'équilibre Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie	Syncope ⁽²⁾ Troubles de la coordination Dyskinésie	Convulsions
Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes		
Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire ^(1,2) Bradycardie ^(1,2) Fibrillation auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)	Tachyarythmie ventriculaire ⁽¹⁾
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale		

		Diarrhée		
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des enzymes hépatiques (> 2x la LSN) ⁽¹⁾	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Éruption cutanée ⁽¹⁾	Angio-œdème ⁽¹⁾ Urticaire ⁽¹⁾	Syndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Nécrolyse épidermique toxique ⁽¹⁾
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Lacération cutanée Contusion		

⁽¹⁾ Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché.

⁽²⁾ Voir « Description d'effets indésirables sélectionnés ».

⁽³⁾ Rapporté dans les études portant sur les crises TCGP.

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'utilisation du lacosamide est associée à une augmentation liée à la dose de l'intervalle PR. Des effets indésirables associés à un allongement de l'intervalle PR (p. ex. bloc auriculo-ventriculaire, syncope, bradycardie) peuvent survenir.

Lors d'études cliniques complémentaires menées chez des patients atteints d'épilepsie, le taux d'incidence du bloc AV du premier degré rapporté est peu fréquent : 0,7 %, 0 %, 0,5 % et 0 % respectivement pour le lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg et le placebo. Aucun bloc AV du deuxième degré ou plus élevé n'a été observé dans ces études. Toutefois, des cas de bloc AV des deuxième et troisième degrés associés au traitement par lacosamide ont été rapportés après la mise sur le marché. Dans l'étude clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, l'amplitude de l'allongement de l'intervalle PR était comparable entre le lacosamide et la carbamazépine.

Le taux d'incidence des syncopes rapportées dans les études cliniques en traitement en association groupées est peu fréquent et ne diffère pas entre les patients atteints d'épilepsie traités par lacosamide (n = 944) (0,1 %) et les patients atteints d'épilepsie recevant le placebo (n = 364) (0,3 %). Dans l'étude clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, une syncope a été rapportée chez 7 patients sur 444 (1,6 %) traités par lacosamide et chez 1 patient sur 442 (0,2 %) traités par carbamazépine LP.

Aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté au cours d'études cliniques de courte durée. Cependant, des cas ont été rapportés lors d'études en ouvert sur l'épilepsie et après la mise sur le marché.

Anomalies biologiques

Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été observées lors d'études cliniques contrôlées contre placebo évaluant le lacosamide chez des patients adultes présentant des crises partielles et prenant 1 à 3 médicaments antiépileptiques concomitants. Une élévation des ALAT de ≥ 3 fois la LSN a été observée chez 0,7 % (7/935) des patients traités par lacosamide et 0 % (0/356) des patients recevant le placebo.

Réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale

Des réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale (également connues sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)) ont été rapportées chez des patients traités par certains médicaments antiépileptiques.

Ces réactions se manifestent de manière variable, mais s'accompagnent généralement de fièvre et d'une éruption cutanée et peuvent impliquer différents systèmes d'organes. Si une réaction d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale est suspectée, le lacosamide doit être arrêté.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance du lacosamide dans les études cliniques contrôlées versus placebo (255 patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans et 343 patients âgés de 4 ans à moins de 17 ans) et en ouvert (847 patients âgés de 1 mois à ≤ 18 ans) pour un traitement en association, chez des patients pédiatriques présentant des crises partielles a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes. Dans la mesure où les données disponibles chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans sont limitées, le lacosamide n'est pas indiqué pour cette tranche d'âge. Les effets indésirables supplémentaires observés dans la population pédiatrique étaient la fièvre, la rhinopharyngite, la pharyngite, une diminution de l'appétit, un comportement anormal et une léthargie. La somnolence a été rapportée plus fréquemment dans la population pédiatrique ($\geq 1/10$) par rapport à la population adulte ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Population âgée

Lors de l'étude en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, les types d'effets indésirables liés au lacosamide chez les patients âgés (≥ 65 ans) se sont avérés similaires à ceux observés chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence plus élevée (≥ 5 % de différence) des chutes, de la diarrhée et des tremblements a été rapportée chez les patients âgés, par rapport aux patients adultes plus jeunes. L'effet indésirable cardiaque le plus fréquemment rapporté chez les personnes âgées, par rapport à la population adulte plus jeune, était un bloc AV du premier degré. Ce dernier a été rapporté avec le lacosamide chez 4,8 % (3/62) des patients âgés, contre 1,6 % (6/382) des patients adultes plus jeunes. Le taux d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables observé avec le lacosamide était de 21,0 % (13/62) chez les patients âgés, contre 9,2 % (35/382) chez les patients adultes plus jeunes. Ces différences entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes étaient similaires à celles observées dans le groupe du comparateur actif.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97
B-1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes observés après un surdosage accidentel ou intentionnel de lacosamide sont principalement associés au SNC et au système gastro-intestinal.

- Les différents types d'effets indésirables observés chez les patients exposés à des doses supérieures à 400 mg et jusqu'à 800 mg n'étaient pas cliniquement différents de ceux observés chez les patients ayant reçu les doses recommandées de lacosamide.
- Les réactions rapportées après une prise de plus de 800 mg sont des sensations vertigineuses, des nausées, des vomissements, des convulsions (crises tonico-cloniques généralisées, état de mal épileptique). Des troubles de la conduction cardiaque, un choc et un coma ont également été observés. Des décès ont été rapportés chez des patients après un surdosage aigu unique de plusieurs grammes de lacosamide.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de lacosamide. Le traitement du surdosage de lacosamide doit inclure des mesures générales de soutien et, si nécessaire, une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX18

Mécanisme d'action

La substance active, le lacosamide (R-2-acétamido-N-benzyl-3-méthoxypropionamide), est un acide aminé fonctionnalisé.

Le mécanisme précis par lequel le lacosamide exerce son effet antiépileptique chez l'homme n'est pas encore complètement élucidé. Des études électrophysiologiques *in vitro* ont montré que le lacosamide améliore de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant la stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Effets pharmacodynamiques

Dans un large éventail de modèles animaux, le lacosamide a protégé contre les crises partielles et les crises généralisées primaires et a retardé le développement d'une épilepsie par stimulation électrique.

Efficacité et sécurité cliniques (crises partielles)

Population adulte

Monothérapie

L'efficacité du lacosamide en monothérapie a été établie lors d'une étude en double aveugle, en groupes parallèles, de non-infériorité par rapport à la carbamazépine LP chez 886 patients âgés de 16 ans ou plus, atteints d'épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient présenter des crises partielles non provoquées, avec ou sans généralisation secondaire. Les patients ont été randomisés à la carbamazépine LP ou au lacosamide, sous forme de comprimés, dans un rapport de 1:1. La dose était basée sur la dose-réponse et a varié de 400 à 1 200 mg/jour pour la carbamazépine LP et de 200 à 600 mg/jour pour le lacosamide. Le traitement a duré jusqu'à 121 semaines, en fonction de la réponse.

Les taux estimés d'absence de crises à 6 mois étaient de 89,8 % pour les patients traités par lacosamide et de 91,1 % pour les patients traités par carbamazépine LP, calculés à l'aide de la méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier. La différence absolue ajustée entre les traitements était de 1,3 % (IC à 95 % : 5,5, 2,8). Les estimations de Kaplan-Meier du taux d'absence de crises à 12 mois étaient de 77,8 % pour les patients traités par lacosamide et de 82,7 % pour les patients traités par carbamazépine LP.

Les taux de liberté de crises à 6 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus (62 patients dans le groupe traités par lacosamide et 57 patients dans le groupe traité par carbamazépine LP) étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Les taux étaient également similaires à ceux observés dans la population générale. Chez les personnes âgées, la dose d'entretien de lacosamide était de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %), de 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %) et avait été augmentée au-delà de 400 mg/jour chez 1 patient (1,6 %).

Conversion à la monothérapie

L'efficacité et la sécurité du lacosamide lors de la conversion à la monothérapie ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlé avec un groupe témoin historique. Dans cette étude, 425 patients âgés de 16 à 70 ans présentant des crises partielles non contrôlées et prenant des doses stables de 1 ou 2 médicaments antiépileptiques disponibles sur le marché ont été randomisés à la conversion au lacosamide en monothérapie (400 mg/jour ou 300 mg/jour selon un rapport de 3:1). Chez les patients traités qui ont terminé la titration et commencé le sevrage des médicaments antiépileptiques (respectivement 284 et 99), la monothérapie a été maintenue chez 71,5 % et 70,7 % des patients respectivement, pendant 57-105 jours (médiane de 71 jours), durant la période d'observation ciblée de 70 jours.

Traitement en association

L'efficacité du lacosamide comme traitement en association aux doses recommandées (200 mg/jour, 400 mg/jour) a été établie dans 3 études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées contre placebo comportant une période d'entretien de 12 semaines. La dose de 600 mg/jour de lacosamide s'est également avérée efficace dans des études contrôlées en traitement en association, bien que l'efficacité soit similaire à celle de la dose de 400 mg/jour et que les patients soient moins susceptibles de tolérer cette dose en raison des effets indésirables touchant le SNC et le système gastro-intestinal. Par conséquent, la dose de 600 mg/jour n'est pas recommandée. La dose maximale recommandée est de 400 mg/jour. Ces études, portant sur 1 308 patients présentant des antécédents de crises partielles depuis 23 ans en moyenne, ont été conçues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du lacosamide lorsqu'il est administré simultanément à 1 à 3 médicaments antiépileptiques chez des patients présentant des crises partielles non contrôlées avec ou sans généralisation secondaire. Dans l'ensemble, la proportion de sujets présentant une réduction de 50 % de la fréquence des crises était de 23 % pour le placebo, 34 % pour la dose de 200 mg/jour de lacosamide et 40 % pour la dose de 400 mg/jour de lacosamide.

La pharmacocinétique et la sécurité d'une dose de charge unique de lacosamide par voie intraveineuse ont été déterminées lors d'une étude multicentrique en ouvert, conçue pour évaluer la sécurité et la tolérance d'une instauration rapide du lacosamide à l'aide d'une dose de charge unique (notamment 200 mg) administrée par voie intraveineuse, suivie d'une administration par voie orale deux fois par jour (équivalente à la dose administrée par voie intraveineuse) comme traitement en association chez des sujets adultes âgés de 16 à 60 ans présentant des crises partielles.

Population pédiatrique

Les crises partielles présentent une expression physiopathologique et clinique similaire chez les enfants à partir de 2 ans et chez les adultes.

L'efficacité du lacosamide chez les enfants de 2 ans et plus a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue pour autant que les adaptations de la dose pédiatrique soient établies (voir rubrique 4.2) et que la sécurité ait été démontrée (voir rubrique 4.8).

L'efficacité étayée par le principe d'extrapolation précité a été confirmée par une étude clinique en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo. L'étude se composait d'une période initiale avant traitement de 8 semaines, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 semaines. Les patients éligibles sous une posologie stable de 1 à ≤ 3 médicaments antiépileptiques, qui avaient présenté encore au moins 2 crises partielles au cours des 4 semaines précédant la sélection, avec une phase sans crise ne dépassant pas 21 jours au cours de la période de 8 semaines précédant le début de la période initiale avant traitement, ont été randomisés soit au placebo (n = 172), soit au lacosamide (n = 171).

Le traitement a été instauré à la dose de 2 mg/kg/jour chez les sujets pesant moins de 50 kg ou de 100 mg/jour, en deux prises, chez les sujets pesant 50 kg ou plus. Pendant la période de titration, les doses de lacosamide ont été ajustées par paliers de 1 ou 2 mg/kg/jour chez les sujets pesant moins de 50 kg ou de 50 ou 100 mg/jour chez les sujets pesant 50 kg ou plus, à intervalles d'une semaine, afin d'atteindre la plage de doses cibles pour la période d'entretien.

Les sujets devaient avoir atteint la dose cible minimale pour leur catégorie de poids, lors des trois derniers jours de la période d'ajustement posologique, afin d'être éligibles pour participer à la période d'entretien de 10 semaines. Les sujets devaient rester à une dose stable de lacosamide pendant toute la période d'entretien ou étaient retirés de l'étude et intégraient la phase de diminution de la posologie en aveugle.

Une réduction statistiquement significative ($p = 0,0003$) et cliniquement pertinente de la fréquence des crises partielles par 28 jours entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien a été observée entre le groupe traité par lacosamide et le groupe recevant le placebo. La réduction exprimée sous forme de pourcentage par rapport au placebo, sur la base de l'analyse de covariance, était de 31,72 % (IC à 95 % : 16,342, 44,277).

Dans l'ensemble, la proportion de sujets ayant présenté une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises partielles par 28 jours entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien était de 52,9 % dans le groupe traité par lacosamide, contre 33,3 % dans le groupe recevant le placebo.

L'évaluation de la qualité de vie, à l'aide de l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique, a indiqué que les sujets traités par lacosamide et recevant le placebo ont présenté une qualité de vie liée à la santé similaire et stable pendant toute la durée de la période de traitement.

Efficacité et sécurité cliniques (crises tonico-cloniques généralisées primaires)

L'efficacité du lacosamide en tant que traitement en association chez les patients âgés de 4 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises tonico-cloniques généralisées primaires (crises TCGP) a été établie dans une étude clinique multicentrique de 24 semaines, en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée par placebo. L'étude se composait d'une période de référence historique de 12 semaines, d'une période de référence prospective de 4 semaines et d'une période de traitement de 24 semaines (qui comprenait une période de titration de 6 semaines et une période d'entretien de 18 semaines).

Les patients éligibles sous une dose stable de 1 à 3 médicaments antiépileptiques, présentant au moins 3 crises TCGP documentées au cours de la période de référence combinée de 16 semaines, ont été randomisés selon un rapport de 1:1 afin de recevoir le lacosamide ou le placebo (patients dans le jeu d'analyse complet : lacosamide n = 118, placebo n = 121 ; dont 8 patients dans la catégorie d'âge de

≥ 4 à < 12 ans et 16 patients dans la catégorie d'âge de ≥ 12 à < 18 ans traités par lacosamide et, respectivement, 9 et 16 patients recevant le placebo).

La dose administrée aux patients a été titrée jusqu'à la dose cible de la période d'entretien, à savoir 12 mg/kg/jour chez les patients pesant moins de 30 kg, 8 mg/kg/jour chez les patients pesant de 30 kg à moins de 50 kg ou 400 mg/jour chez les patients pesant 50 kg ou plus.

Paramètre variable d'efficacité	Placebo N = 121	Lacosamide N = 118
Délai jusqu'à la deuxième crise TCGP		
Médiane (jours)	77,0	-
IC à 95 %	49,0, 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Risque relatif	0,540	
IC à 95 %	0,377, 0,774	
Valeur de p	< 0,001	
Absence de crise		
Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier stratifiée (%)	17,2	31,3
IC à 95 %	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamide – Placebo		
IC à 95 %	3,2, 25,1	
Valeur p	0,011	

Remarque : pour le groupe lacosamide, le délai médian jusqu'à la deuxième crise TCGP n'a pas pu être estimé par la méthode de Kaplan-Meier car □ 50 % des patients n'avaient pas présenté de deuxième crise TCGP au jour 166.

Les observations dans le sous-groupe pédiatrique étaient cohérentes avec les résultats de la population générale pour les critères d'efficacité principaux, secondaires et autres.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lacosamide est absorbé rapidement et complètement après administration par voie orale. La biodisponibilité orale des comprimés de lacosamide est d'environ 100 %. Après administration orale, la concentration plasmatique du lacosamide sous forme inchangée augmente rapidement et la C_{max} est atteinte environ 0,5 à 4 heures après l'administration. Les comprimés de lacosamide et le sirop sont bioéquivalents. Les aliments n'affectent pas le taux et l'ampleur de l'absorption.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,6 l/kg. Le lacosamide montre une liaison de moins de 15 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

95 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de lacosamide et de métabolites. Le métabolisme du lacosamide n'a pas été complètement caractérisé.

Les principaux composés excrétés dans l'urine sont le lacosamide sous forme inchangée (environ 40 % de la dose) et son métabolite O-desméthyl (moins de 30 %).

Une fraction polaire considérée comme des dérivés de la sérine représente environ 20 % dans l'urine, mais a été détectée uniquement en petites quantités (0-2 %) dans le plasma de certains sujets humains. De petites quantités (0,5-2 %) de métabolites supplémentaires ont été retrouvées dans l'urine. Les données *in vitro* montrent que le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl, mais la principale isoenzyme y contribuant n'a pas été confirmée *in vivo*. Aucune différence cliniquement pertinente en ce qui concerne l'exposition au lacosamide n'a été observée en comparant sa pharmacocinétique chez des métaboliseurs rapides (MR, avec un CYP2C19 fonctionnel) et des métaboliseurs lents (ML, sans CYP2C19 fonctionnel). Par ailleurs, une étude d'interaction avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) n'a montré aucune modification cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de lacosamide indiquant que l'importance de cette voie est mineure. La concentration plasmatique d'O-desméthyl-lacosamide est d'environ 15 % de la concentration plasmatique de lacosamide. Ce métabolite principal n'a pas d'activité pharmacologique connue.

Élimination

Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation systémique par excrétion rénale et biotransformation. Après administration orale et intraveineuse de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans l'urine et moins de 0,5 % dans les selles. La demi-vie d'élimination du lacosamide est d'environ 13 heures. La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose et constante dans le temps, avec une faible variabilité intra et interindividuelle. Après administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 3 jours. La concentration plasmatique augmente avec un facteur d'accumulation de 2 environ.

Une dose de charge unique de 200 mg approche des concentrations à l'état d'équilibre comparables à 100 mg deux fois par jour par voie orale.

Pharmacocinétique dans des populations de patients spécifiques

Sexe

Des études cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de lacosamide.

Insuffisance rénale

L'ASC du lacosamide a augmenté d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et de 60 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ainsi que chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal et nécessitant une hémodialyse, par rapport à des sujets sains, tandis que la C_{max} n'était pas affectée.

Le lacosamide est éliminé efficacement du plasma par hémodialyse. Après une hémodialyse de 4 heures, l'ASC du lacosamide est réduite d'environ 50 %. Par conséquent, une dose supplémentaire est recommandée après une hémodialyse (voir rubrique 4.2). L'exposition au métabolite O-desméthyl a augmenté de plusieurs fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. En l'absence d'hémodialyse chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal, les taux ont augmenté et ont continué d'augmenter pendant l'échantillonnage de 24 heures. On ignore si une exposition accrue au métabolite chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal pourrait entraîner une augmentation des effets indésirables, mais aucune activité pharmacologique du métabolite n'a été identifiée.

Insuffisance hépatique

Les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) ont montré des concentrations plasmatiques plus élevées de lacosamide (environ 50 % plus élevées que l'ASC normale). L'exposition plus élevée était en partie due à une fonction rénale réduite chez les sujets étudiés. La diminution de la clairance non rénale chez les patients de l'étude a été considérée comme responsable d'une augmentation de 20 % de l'ASC du lacosamide. La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été évaluée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Dans une étude chez des hommes et des femmes âgés incluant 4 patients de plus de 75 ans, l'ASC était respectivement d'environ 30 % et 50 % plus élevée que chez les hommes jeunes, en partie en raison du poids corporel plus faible. La différence normalisée du poids corporel est de 26 % et 23 %, respectivement. Une variabilité accrue de l'exposition a également été observée. La clairance rénale du lacosamide n'était que légèrement réduite chez les sujets âgés de cette étude.

Une réduction générale de la dose n'est pas considérée comme nécessaire, sauf si elle est indiquée en raison d'une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparées de concentrations plasmatiques, obtenues dans six études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo et dans cinq études en ouvert réalisées chez 1 655 adultes et patients pédiatriques âgés de 1 mois à 17 ans et atteints d'épilepsie. Trois de ces études ont été réalisées chez des adultes, 7 chez des patients pédiatriques et une avec une population mixte. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 17,8 mg/kg/jour en deux prises par jour, sans dépasser 600 mg/jour. La clairance plasmatique habituelle a été estimée à 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h et 1,34 l/h pour les patients pédiatriques pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. À titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,74 l/h chez les adultes (70 kg de masse corporelle).

L'analyse pharmacocinétique de la population à l'aide d'échantillons pharmacocinétiques éparés provenant de l'étude portant sur les crises TCGP a montré une exposition similaire chez les patients présentant des crises TCGP et chez ceux présentant des crises partielles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité, les concentrations plasmatiques de lacosamide obtenues étaient similaires ou n'étaient que marginalement supérieures à celles observées chez les patients, ce qui laisse de faibles marges ou aucune marge pour une exposition chez l'homme.

Une étude pharmacologique de sécurité avec administration intraveineuse de lacosamide chez des chiens anesthésiés a montré des allongements transitoires de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS, ainsi que des diminutions de la pression artérielle le plus probablement dues à une action cardiodépressive. Ces modifications transitoires ont commencé dans la même plage de concentrations qu'après la dose clinique maximale recommandée. Chez des chiens anesthésiés et des singes *Cynomolgus*, un ralentissement de la conductivité atriale et ventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire et une dissociation auriculo-ventriculaire ont été observés à des doses intraveineuses de 15-60 mg/kg.

Dans les études de toxicité à doses répétées, de légères modifications hépatiques réversibles ont été observées chez le rat à partir d'environ 3 fois l'exposition clinique. Ces modifications étaient notamment une augmentation du poids des organes, une hypertrophie des hépatocytes, une augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques et une augmentation du cholestérol total et des triglycérides. Hormis l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre modification histopathologique n'a été observée.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction et le développement chez les rongeurs et les lapins, aucun effet tératogène n'a été constaté, mais une augmentation du nombre de mort-nés et de décès dans la période du péripartum, ainsi qu'une légère diminution de la taille des portées vivantes et du poids des petits ont été observées à des doses toxiques pour la mère chez le rat, correspondant à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Comme des niveaux d'exposition plus élevés n'ont pas pu être testés chez les animaux en raison de la toxicité pour la mère, les données sont insuffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryofœtotoxique et tératogène du lacosamide.

Des études chez le rat ont révélé que le lacosamide et/ou ses métabolites franchissaient facilement la barrière placentaire.

Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne diffèrent pas qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une réduction du poids corporel a été observée à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques transitoires et liés à la dose touchant le SNC ont été observés à partir de niveaux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique attendue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (grade 101)
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Crospovidone (type A)
Hydroxypropylcellulose
Cellulose microcristalline (Grade 102)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé :

50 mg :

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose (6 mPas) (E464)
Talc (E553b)
Alcool polyvinylique (E1203)

Hypromellose (15 mPas) (E464)
Macrogol 3350 (E1521)
Lécithine (soja) (E322)
Oxyde de fer rouge (E172)
Laque aluminique d'indigotine (3 %-5 %) (E132)
Oxyde de fer noir (E172)

100 mg :

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose (6 mPas) (E464)
Talc (E553b)
Alcool polyvinylique (E1203)
Hypromellose (15 mPas) (E464)
Macrogol 3350 (E1521)
Lécithine (soja) (E322)
Oxyde de fer jaune (E172)

150 mg :

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose (6 mPas) (E464)
Talc (E553b)
Alcool polyvinylique (E1203)
Hypromellose (15 mPas) (E464)
Macrogol 3350 (E1521)
Lécithine (soja) (E322)

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

200 mg :

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose (6 mPas) (E464)
Talc (E553b)
Alcool polyvinylique (E1203)
Hypromellose (15 mPas) (E464)
Macrogol 3350 (E1521)
Lécithine (soja) (E322)
Laque aluminique d'indigotine [(3 %-5 %) [(E132)]
Laque aluminique d'indigotine [(11%- 14%) (E132)]

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne doit pas être stocké dans des conditions particulières.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lacosamide AB comprimés pelliculés est disponible dans des plaquettes thermoformées en PVC/PVDC transparentes scellées avec une feuille d'aluminium.

Présentations :

Plaquettes thermoformées : 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112, 168

Flacons en HDPE : 60, 500

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A.,
Av. E. Demunter 5 box 8,
1090 Bruxelles

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lacosamide AB 50 mg filmomhulde tabletten (blistre): BE596444
Lacosamide AB 50 mg filmomhulde tabletten (flacon): BE596453
Lacosamide AB 100 mg filmomhulde tabletten (blistre): BE596462

Lacosamide AB 100 mg filmomhulde tabletten (flacon): BE596471
Lacosamide AB 150 mg filmomhulde tabletten (blister): BE596480
Lacosamide AB 150 mg filmomhulde tabletten (flacon): BE596497
Lacosamide AB 200 mg filmomhulde tabletten (blister): BE596506
Lacosamide AB 200 mg filmomhulde tabletten (flacon): BE596515

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation:

Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2023

Date d'approbation du texte : 01/2023