

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lacosamide Grindeks 50 mg comprimés pelliculés
Lacosamide Grindeks 100 mg comprimés pelliculés
Lacosamide Grindeks 150 mg comprimés pelliculés
Lacosamide Grindeks, 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lacosamide Grindeks 50 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de lacosamide.

Lacosamide Grindeks 100 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lacosamide.

Lacosamide Grindeks 150 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lacosamide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 0,022 mg de jaune orangé S sous forme de laque d'aluminium (E110).

Lacosamide Grindeks 200 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lacosamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Lacosamide Grindeks 50 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé de couleur rose pâle à rose clair, de forme ovale, biconvexe, gravé « 50 » sur une face. Taille du comprimé : environ 10,5 mm x 4,9 mm.

Lacosamide Grindeks 100 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme ovale, biconvexe, gravé « 100 » sur une face. Taille du comprimé : environ 13,3 mm x 6,2 mm.

Lacosamide Grindeks 150 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme ovale, biconvexe, gravé « 150 » sur une face. Taille du comprimé : environ 15,4 mm x 7,1 mm.

Lacosamide Grindeks 200 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé de couleur bleu pâle à bleu, de forme ovale, biconvexe, gravé « 200 » sur une face. Taille du comprimé : environ 16,8 mm x 7,8 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lacosamide Grindeks 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 souffrant d'épilepsie.

Lacosamide Grindeks 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 souffrant d'épilepsie.
- dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médecin doit prescrire la forme 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 ci-dessous.

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

En cas d'oubli d'une dose, il sera demandé 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, il devra attendre et prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre de dose double.

<u>Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes</u>		
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/jour) Traitement adjuvant : 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalles d'une semaine	Monothérapie : jusqu'à 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour) Traitement adjuvant : 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 chez les patients lorsque le médecin juge nécessaire d'atteindre rapidement une concentration plasmatique à l'état d'équilibre de lacosamide et un effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible incidence accrue des arythmies cardiaques graves et des effets indésirables du 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.		

<u>Enfants à partir de 2 ans et adolescents pesant moins de 50 kg*</u>		
Dose initiale	Titration (paliers progressifs)	Dose maximale recommandée
Monothérapie et traitement adjuvant : 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)	1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) à intervalles d'une semaine	Monothérapie : - jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) chez les patients \geq 10 kg à < 40 kg - jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) chez les patients \geq 40 kg à < 50 kg
		Traitement adjuvant : - jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) chez les patients \geq 10 kg à < 20 kg - jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) chez les patients \geq 20 kg à < 30 kg - jusqu'à 4 mg/kg deux fois par jour (8 mg/kg/jour) chez les patients \geq 30 kg à < 50 kg
* Les enfants pesant moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec le sirop de lacosamide 10 mg/ml.		

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) qui 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 encore 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 qui ont atteint une dose supérieure à 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour) et qui ont besoin d'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) ; elle 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 encore 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. Lorsque le sirop est prescrit, la dose doit être exprimée en volume (ml) plutôt qu'en poids (mg).

Monothérapie (dans le traitement des crises partielles)

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) ; elle doit être augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine.

Selon la réponse et la tolérance, la dose d'entretien peut être encore augmentée de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) chaque semaine. La dose doit être augmentée graduellement jusqu'à l'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 adjuvant (dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées 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) ; elle doit être augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine.

Selon la réponse et la tolérance, la dose d'entretien peut être encore augmentée de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) chaque semaine. La dose doit être augmentée graduellement jusqu'à l'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 avec 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'un schéma posologique d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). Les ajustements posologiques ultérieurs doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme décrit ci-dessus. Une dose de charge peut être administrée chez les patients lorsque le médecin juge nécessaire d'atteindre rapidement une concentration plasmatique à l'état d'équilibre de lacosamide et un effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible incidence accrue des arythmies cardiaques graves et des effets indésirables du 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.

Arrêt

Si le lacosamide doit être arrêté, il est recommandé de réduire la dose progressivement en diminuant chaque semaine 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, en diminuant chaque semaine 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

Patients âgés (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 une 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 de la dose n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance rénale légère et modérée ($Cl_{cr} > 30$ ml/min). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais une augmentation ultérieure de la dose (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec prudence. Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/min) ou une insuffisance rénale au stade terminal, une dose maximale de 250 mg/jour est recommandée et l'augmentation de la dose doit être effectuée 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 souffrant d'une insuffisance rénale sévère ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/min) et chez les patients atteints d'une 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 fractionnée, directement après la fin de l'hémodialyse est recommandé. Les patients souffrant d'une 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 chez les patients adultes souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose doit être augmentée avec prudence chez ces patients, compte tenu 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 une augmentation ultérieure de la dose (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec prudence. Sur la base des données disponibles pour les adultes, chez les patients pédiatriques qui pèsent moins de 50 kg et sont atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la dose maximale doit être réduite de 25 %. La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne doit être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'une 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

L'utilisation du lacosamide n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 4 ans pour le traitement des crises tonico-cloniques généralisées et chez les enfants âgés de moins de 2 ans pour le traitement des crises partielles, car les données sur la sécurité et l'efficacité sont limitées dans 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 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

Idéation et comportements suicidaires

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

Les signes d'idéation et de comportement suicidaires doivent dès lors être surveillés chez les patients et un traitement appropriés doit être envisagé. Il doit être conseillé aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin si des signes d'idéation ou de comportement suicidaires apparaissent (voir rubrique 4.8).

Rythme et conduction cardiaques

Un allongement de l'intervalle PR lié à la dose de lacosamide a été observé dans les 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 (p. ex. ischémie/infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, cardiopathie structurelle ou canalopathies sodiques cardiaques) et chez les patients traités par des médicaments qui affectent la conduction cardiaque, notamment des antiarythmiques et des antiépileptiques bloquant les canaux sodiques (voir rubrique 4.5), ainsi que chez les patients âgés. Chez ces patients, un ECG doit être envisagé avant d'augmenter la dose de lacosamide au-delà de 400 mg/jour et après l'augmentation de la dose de lacosamide jusqu'à l'état d'équilibre.

Dans les études contrôlées cliniques par placebo sur le lacosamide chez les patients épileptiques, aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a pas été rapporté. Des cas ont toutefois été signalés dans des études ouvertes sur l'épilepsie et pendant l'expérience post-marketing.

Des cas de bloc AV (notamment de bloc AV du deuxième degré ou supérieur) ont été signalés pendant l'expérience post-marketing. Chez les patients présentant des troubles pro-arythmiques, une tachyarythmie ventriculaire a été rapportée. Dans de rares cas, ces événements ont entraîné une asystolie, un arrêt cardiaque et le décès chez des patients souffrant de 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.

Étourdissements

Le traitement par lacosamide a été associé à des étourdissements qui pourraient augmenter la fréquence des lésions ou chutes accidentelles. Par conséquent, il faut conseiller aux patients d'être prudents 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 dans lequel des crises partielles et généralisées peuvent coexister n'ont pas été établies.

Excipients

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 0,022 mg de colorant jaune orangé S sous forme de laque d'aluminium (E110). Ce colorant peut provoquer des réactions allergiques.

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

Le lacosamide doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des 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 dans les études cliniques n'a pas identifié 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 suggèrent généralement 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 enzymes 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 le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 sont capables de catalyser la formation du métabolite O-déméthyl.

Données *in vivo*

Le lacosamide n'inhibe pas ni n'induit pas le CYP2C19 et le CYP3A4 dans une mesure cliniquement pertinente.

Le lacosamide n'a pas modifié l'ASC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4, le lacosamide 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 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 de 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 elles sont possibles au vu 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, l'instauration ou l'arrêt du traitement par ces inducteurs enzymatiques doit se faire avec prudence.

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 modifiées par la carbamazépine ni par l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différents groupes d'âge ont permis d'estimer 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 éthinyloestradiol 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 pas eu d'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 taux de liaison aux protéines du lacosamide est de 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 des projets de grossesse et de l'utilisation de contraceptifs avec les femmes en âge de procréer qui prennent du lacosamide (voir Grossesse).

Si une femme décide de débiter une grossesse, l'utilisation du lacosamide doit être soigneusement réévaluée.

Grossesse

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

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été montré que la prévalence des 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. La mesure dans laquelle le traitement et/ou la maladie est responsable n'a cependant 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

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte. 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 durant la grossesse sauf s'il est clairement nécessaire (si le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si la femme décide de devenir enceinte, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée.

Allaitement

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

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

Le lacosamide exerce une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par lacosamide a été associé à des étourdissements ou à une vision floue.

Par conséquent, il doit être conseillé 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 effectuer de telles activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Sur la base de l'analyse groupée d'études cliniques contrôlées par placebo dans le traitement en association chez

1 308 patients présentant des crises partielles, 61,9 % des patients randomisés dans le groupe lacosamide et 35,2 % des patients randomisés dans le 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 les étourdissements, les céphalées, les nausées et une diplopie. Ils étaient généralement d'intensité légère à modérée. Certains étaient liés à la dose et pouvaient être atténués en la réduisant. L'incidence et la sévérité des effets indésirables du système nerveux central (SNC) et le système gastro-intestinal (GI) ont généralement diminué au fil du 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 dans le groupe lacosamide et de 1,6 % chez les patients randomisés dans le groupe placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement par lacosamide était les étourdissements.

L'incidence des effets indésirables du SNC, tels que les étourdissements, peut 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 ($\geq 10\%$) pour le lacosamide étaient les céphalées et les étourdissements. Le taux d'arrêt 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 souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises tonico-cloniques généralisées primaires (TCGP) était cohérent avec le profil de sécurité rapporté dans les études cliniques groupées contrôlées par 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 étourdissements et la somnolence. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement par lacosamide était les étourdissements et l'idéation suicidaire. 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 pendant les études cliniques et après la mise sur le marché. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

Classe de système d'organes	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 de confusion Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Troubles psychotiques ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idéation suicidaire Hallucinations ⁽¹⁾	

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Étourdissements Mal de tête	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 floue		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes		
Affections cardiaques			Bloc auriculoventriculaire ⁽¹⁾ Bradycardie ^(1,2) Fibrillation auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)	Tachyarythmie ventriculaire ⁽¹⁾
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Bouche sèche Diarrhée		
Affections hépatobiliaires			Anomalies aux tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des enzymes hépatiques (> 2 x LSN) ⁽¹⁾	
Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
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⁾

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété		
Lésions, intoxications et complications d'intervention		Chute Lacération cutanée Contusion		

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

(2) Voir Description de certains effets indésirables.

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

Description de certains effets indésirables

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 souffrant 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'importance 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 pas été rapporté dans les études à court terme. Des cas ont toutefois été signalés dans des études ouvertes sur l'épilepsie et après la mise sur le marché.

Anomalies de laboratoire

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

Réactions d'hypersensibilité multiorganique

Des réactions d'hypersensibilité multiorganique (également appelées 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 multiorganique est suspectée, le lacosamide doit être arrêté.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du lacosamide dans les études cliniques contrôlées par 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 dans les études en ouvert (847 patients âgés de 1 mois à 18 ans ou à moins de 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. Étant donné que les données disponibles chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans sont limitées, le lacosamide n'est pas indiqué dans 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 ($\geq 1/10$) que dans la population adulte ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Patients âgés

Dans 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 révélés être similaires à ceux observés chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence plus élevée (différence de ≥ 5 %) 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. Il 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 recevant le 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 le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 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 étourdissements, 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 au surdosage en 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 entièrement 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 une large série de modèles animaux, le lacosamide a protégé contre les crises partielles et les crises généralisées primaires et a retardé le développement du phénomène de kindling.

Dans des expériences non cliniques, la lacosamide en association avec la lévétiracétam, la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine a montré des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs.

Efficacité et sécurité cliniques (crises partielles)

Population adulte

Monothérapie

L'efficacité du lacosamide en monothérapie a été établie dans 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, souffrant 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 vers le groupe carbamazépine LP ou vers le groupe lacosamide, sous forme de comprimés, selon un rapport 1:1. La dose était basée sur la dose-réponse et comprise entre 400 et 1 200 mg/jour pour la carbamazépine LP et entre 200 et 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 avec 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 d'absence de crises à 6 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus (62 patients dans le groupe lacosamide et 57 patients dans le groupe carbamazépine LP) étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Les taux étaient également similaires à ceux observés dans la population

générale. Dans la population âgée, la dose d'entretien de lacosamide était de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %), 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %) et la dose 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 par 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 vers la conversion au lacosamide en monothérapie (400 mg/jour ou 300 mg/jour selon un rapport 3:1). Chez les patients traités qui ont terminé la titration et commencé le sevrage des médicaments antiépileptiques (284 et 99 respectivement), 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 par placebo impliquant une période d'entretien de 12 semaines. La dose de 600 mg/jour de lacosamide s'est également révélée 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 du SNC et du 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 crises partielles depuis 23 ans en moyenne, étaient conçues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du lacosamide lorsqu'il est administré simultanément à 1 à 3 médicaments antiépileptiques chez des patients souffrant de crises partielles non contrôlées avec ou sans généralisation secondaire. Dans l'ensemble, la proportion de sujets qui ont présenté 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 dans une étude multicentrique en ouvert visant à évaluer la sécurité et la tolérance d'une instauration rapide du lacosamide avec 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 souffrant de 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 âgés 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 par placebo. L'étude comportait une période de référence de 8 semaines, suivie d'une période de titration 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 de référence, ont été randomisés soit vers le placebo (n = 172), soit vers le 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 de titration, 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 ils étaient retirés de l'étude et intégraient la phase de diminution progressive de la dose en aveugle.

Une réduction statistiquement significative ($p = 0,0003$) et cliniquement pertinente de la fréquence des crises partielles par 28 jours entre la période de référence 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 de référence et la période d'entretien était de 52,9 % dans le groupe recevant le lacosamide, contre 33,3 % dans le groupe recevant le placebo.

L'évaluation de la qualité de vie, à l'aide du Questionnaire sur la qualité de vie en pédiatrie, a indiqué que les sujets des groupes lacosamide et 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 souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises tonico-cloniques généralisées primaires (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 1:1 pour recevoir le lacosamide ou le placebo (patients dans l'ensemble d'analyse complet : lacosamide $n = 118$, placebo $n = 121$; dont 8 patients dans le groupe d'âge ≥ 4 à < 12 ans et 16 patients dans le groupe d'âge ≥ 12 à < 18 ans ont reçu le lacosamide et, respectivement, 9 et 16 patients ont reçu le placebo).

La dose administrée aux patients a été augmentée jusqu'à la dose cible de la période d'entretien de 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 de la 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		
Rapport de risque	0,540	
IC à 95 %	0,377, 0,774	
valeur 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		
	14,1	

Paramètre de la variable d'efficacité	Placebo N = 121	Lacosamide N = 118
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'évaluation de l'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 atteint la C_{max} environ 0,5 à 4 heures après l'administration. Les comprimés de lacosamide et le sirop sont bioéquivalents. La nourriture n'affecte pas le taux et l'ampleur de l'absorption.

Distribution

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

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 une forme inchangée (environ 40 % de la dose) et son métabolite O-déméthyl (moins de 30 %).

Une fraction polaire considérée comme des dérivés de la sérine représente environ 20 % dans l'urine, mais elle a été détectée uniquement en petites quantités (0-2 %) dans le plasma de certains sujets. 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 sont capables de catalyser la formation du métabolite O-déméthyl, mais la principale isoenzyme y contribuant n'a pas été confirmée *in vivo*. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée quant à l'exposition au lacosamide lorsque l'on compare 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-déméthyl-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 par 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 et 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 modifiée.

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-déméthyl a augmenté de plusieurs fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et 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 l'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 (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. Il a été estimé que la diminution de la clairance non rénale chez les patients de l'étude entraînait une augmentation de 20 % de l'ASC du lacosamide. La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (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. Cela s'expliquait en partie par le poids corporel plus faible. La différence normalisée en fonction 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 éparses de concentrations plasmatiques obtenues dans six études cliniques randomisées, contrôlées par placebo et dans cinq études en ouvert menées auprès de 1 655 adultes et patients pédiatriques âgés de 1 mois à 17 ans 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. En comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 1,74 l/h chez les adultes (70 kg de poids corporel).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les 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 par rapport à l'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 cardiopressive. 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, à des doses intraveineuses de 15-60 mg/kg, on a observé un ralentissement de la conductivité auriculaire et ventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire et une dissociation auriculo-ventriculaire.

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.

Dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement chez les rongeurs et les lapins, aucun effet tératogène n'a été observé, mais une augmentation du nombre de petits 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 concernant 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 (E460)

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

Hydroxypropylcellulose (E463)

Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre)

Crospovidone

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Lacosamide Grindeks 50 mg, comprimé pelliculé

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)

Talc (E553b)

Carbonate de calcium (E170)

Monocaprylocaprate de glycérol (E471)

Poly(alcool vinylique) (E1203)

Oxyde de fer rouge (E172)

Carmin (E120)

Laque d'aluminium indigo carmin (E132)

Lacosamide Grindeks 100 mg, comprimé pelliculé

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)

Talc (E553b)

Carbonate de calcium (E170)

Monocaprylocaprate de glycérol (E471)

Poly(alcool vinylique) (E1203)

Oxyde de fer jaune (E172)

Lacosamide Grindeks 150 mg, comprimé pelliculé

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)

Talc (E553b)

Carbonate de calcium (E170)

Monocaprylocaprate de glycérol (E471)

Poly(alcool vinylique) (E1203)

Carmin (E120)

Laque d'aluminium jaune soleil FCF (E110)

Lacosamide Grindeks 200 mg, comprimé pelliculé

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)

Talc (E553b)

Carbonate de calcium (E170)

Monocaprylocaprate de glycérol (E471)

Poly(alcool vinylique) (E1203)

Laque d'aluminium indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Lacosamide Grindeks 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

LACOSAMIDE GRINDEK 150 mg, comprimé pelliculé (plaquettes en PVC/PVDC//Alu)

Conserver les plaquettes dans le l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

LACOSAMIDE GRINDEK 150 mg, comprimé pelliculé (plaquettes en OPA/Alu/PVC//Alu)

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lacosamide Grindeks 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé

Plaquettes en PVC/PVDC//Alu ou OPA/Alu/PVC//Alu contenant 14, 56 ou 168 comprimés pelliculés.

Lacosamide Grindeks 150 mg et 200 mg, comprimé pelliculé

Plaquettes en PVC/PVDC//Alu or OPA/Alu/PVC//Alu contenant 56 ou 168 comprimés pelliculés ou emballages multiples contenant 168 (3 packs de 56 comprimés) comprimés pelliculés.

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.

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

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

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057,

Lettonie

Téléphone : +371 67083205

E-mail : grindeks@grindeks.com

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

Lacosamide Grindeks 50 mg (OPA/Alu/PVC//Alu)= BE665222

Lacosamide Grindeks 50 mg (PVC/PVDC//Alu)= BE665223

Lacosamide Grindeks 100 mg (OPA/Alu/PVC//Alu)= BE665224

Lacosamide Grindeks 100 mg (PVC/PVDC//Alu)= BE665225

Lacosamide Grindeks 150 mg (OPA/Alu/PVC//Alu)= BE665226

Lacosamide Grindeks 150 mg (PVC/PVDC//Alu)= BE665227

Lacosamide Grindeks 200 mg (OPA/Alu/PVC//Alu)= BE665228

Lacosamide Grindeks 200 mg (PVC/PVDC//Alu)= BE665229

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

Date de première autorisation : 27/10/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2025