

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lacosamidă Adroiq 10 mg/ml soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține lacosamidă 10 mg.

Fiecare flacon de 20 ml soluție perfuzabilă conține lacosamidă 200 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 2,99 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

pH-ul este cuprins între 3,8 și 5,0. Osmolalitatea este cuprinsă între 275 și 320 mOsm/kg.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Lacosamidă Adroiq este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani cu epilepsie.

Lacosamidă Adroiq este indicat ca terapie adjuvantă

- în tratamentul crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani cu epilepsie.
- în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani cu epilepsie generalizată idiopatică.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică și concentrație, în funcție de greutate și doză.

Tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat prin administrare orală (comprimate sau sirop) sau prin administrare intravenoasă (soluție perfuzabilă). Soluția perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă. Durata totală a tratamentului cu lacosamidă administrată i.v. este decisă de medicul curant; experiența din studii clinice în ceea ce privește administrarea perfuzabilă de două ori pe zi este de maximum 5 zile în cazul terapiei adjuvante. Conversia la sau de la administrarea orală la administrarea intravenoasă poate fi efectuată direct, fără ajustarea dozei. Doza zilnică totală și administrarea de două ori pe zi trebuie menținute. Pacienții cu probleme de conducere cardiacă cunoscute, tratați concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul PR sau cu boli cardiace grave (de exemplu, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă) trebuie monitorizați cu atenție atunci când doza de lacosamidă este mai mare de 400 mg/zi (vezi Mod de administrare de mai jos și pct. 4.4).

Lacosamida trebuie administrată de două ori pe zi (la intervale de aproximativ 12 ore).

În următorul tabel sunt prezentate pe scurt dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii

începând cu vârsta de 2 ani.

**Tabelul 1 Dozele recomandate pentru adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau peste și adulți**

| Doza pentru inițierea tratamentului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Titrare (pași incrementali)                                  | Doza maximă recomandată                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Monoterapie:</b> 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) sau 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi)<br><br><b>Terapie adjuvantă:</b> 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) la intervale săptămânale | <b>Monoterapie:</b> până la 300 mg de două ori pe zi (600 mg/zi)<br><br><b>Terapie adjuvantă:</b> până la 200 mg de două ori pe zi (400 mg/zi) |
| <b>Doza alternativă pentru inițierea tratamentului*</b> (dacă este cazul): Doză unică de încărcare de 200 mg urmată de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |                                                                                                                                                |
| <p>*O doză de încărcare poate fi utilizată inițial la pacienți în situațiile în care medicul consideră că este justificată atingerea rapidă a concentrației plasmatiche de lacosamidă la starea de echilibru și a efectului terapeutic. Doza de încărcare trebuie administrată sub supraveghere medicală, ținând cont de potențialul crescut al aritmiilor cardiace grave și al reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8).</p> <p>Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată în stări acute, cum este status epilepticus.</p> |                                                              |                                                                                                                                                |

**Tabelul 2 Dozele recomandate pentru copii începând cu vârsta de 2 ani și adolescenți cu greutatea sub 50 kg**

| Doza pentru inițierea tratamentului                                                | Titrare (pași incrementali)                                     | Doza maximă recomandată                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Monoterapie și Terapie adjuvantă:</b><br>1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) | 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) la intervale săptămânale | <b>Monoterapie:</b><br>- până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi) la pacienții $\geq 10$ kg și $< 40$ kg<br>- până la 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi) la pacienții $\geq 40$ kg și $< 50$ kg                                                                                                  |
|                                                                                    |                                                                 | <b>Terapie adjuvantă:</b><br>- până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi) la pacienții $\geq 10$ kg și $< 20$ kg<br>- până la 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi) la pacienții $\geq 20$ kg și $< 30$ kg<br>- până la 4 mg/kg de două ori pe zi (8 mg/kg/zi) la pacienții $\geq 30$ kg și $< 50$ kg |

Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți

*Monoterapie (în tratamentul crizelor parțiale)*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi) după o săptămână.

Tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat cu doza de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi), în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 50 mg de două ori pe zi la intervale de o săptămână (100 mg/zi), până la o doză zilnică maximă recomandată de 300 mg de două ori pe zi (600 mg/zi).

La pacienții care au ajuns la o doză mai mare de 200 mg de două ori pe zi (400 mg/zi) și care au nevoie de un medicament antiepileptic suplimentar, trebuie respectate dozele recomandate mai jos pentru terapia adjuvantă.

*Terapie adjuvantă (în tratamentul crizelor parțiale sau în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate)*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 50 mg de două ori pe zi (100 mg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi) după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 50 mg de două ori pe zi la intervale de o săptămână (100 mg/zi), până la o doză zilnică maximă recomandată de 200 mg de două ori pe zi (400 mg/zi).

Copii cu vârsta de cel puțin 2 ani și adolescenți cu greutatea de cel mult 50 kg

Doza este determinată în funcție de greutatea corporală.

*Monoterapie (în tratamentul crizelor parțiale)*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi) după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) la intervale de o săptămână. Doza trebuie crescută treptat până când se obține răspunsul optim. Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă. La copiii cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 40 kg, se recomandă o doză maximă de până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi). La copiii cu greutatea cuprinsă între 40 kg și 50 kg, se recomandă o doză maximă de 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi).

Tabelele de mai jos prezintă exemple de volume ale dozelor de soluție perfuzabilă per administrare, în funcție de doza prescrisă și de greutate. Volumul exact de soluție perfuzabilă trebuie calculat conform greutateii precise a copilului.

**Tabelul 3 Dozele pentru monoterapie în tratamentul crizelor parțiale trebuie administrate de două ori pe zi la copiii cu vârsta începând de la 2 ani și cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 40 kg**

| Săptămâna             | Săptămâna 1                                                                    | Săptămâna 2                    | Săptămâna 3                    | Săptămâna 4                    | Săptămâna 5                    | Săptămâna 6                                                    |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Doza prescrisă</b> | <b>0,1 ml/kg<br/>(1 mg/kg)<br/>Doza pentru<br/>inițierea<br/>tratamentului</b> | <b>0,2 ml/kg<br/>(2 mg/kg)</b> | <b>0,3 ml/kg<br/>(3 mg/kg)</b> | <b>0,4 ml/kg<br/>(4 mg/kg)</b> | <b>0,5 ml/kg<br/>(5 mg/kg)</b> | <b>0,6 ml/kg<br/>(6 mg/kg)<br/>Doza maximă<br/>recomandată</b> |
| Greutate              | Volum administrat                                                              |                                |                                |                                |                                |                                                                |
| 10 kg                 | 1 ml<br>(10 mg)                                                                | 2 ml<br>(20 mg)                | 3 ml<br>(30 mg)                | 4 ml<br>(40 mg)                | 5 ml<br>(50 mg)                | 6 ml<br>(60 mg)                                                |
| 15 kg                 | 1.5 ml<br>(15 mg)                                                              | 3 ml<br>(30 mg)                | 4.5 ml<br>(45 mg)              | 6 ml<br>(60 mg)                | 7.5 ml<br>(75 mg)              | 9 ml<br>(90 mg)                                                |
| 20 kg                 | 2 ml<br>(20 mg)                                                                | 4 ml<br>(40 mg)                | 6 ml<br>(60 mg)                | 8 ml<br>(80 mg)                | 10 ml<br>(100 mg)              | 12 ml<br>(120 mg)                                              |

|       |                   |                 |                     |                   |                     |                   |
|-------|-------------------|-----------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| 25 kg | 2.5 ml<br>(25 mg) | 5 ml<br>(50 mg) | 7.5 ml<br>(75 mg)   | 10 ml<br>(100 mg) | 12.5 ml<br>(125 mg) | 15 ml<br>(150 mg) |
| 30 kg | 3 ml<br>(30 mg)   | 6 ml<br>(60 mg) | 9 ml<br>(90 mg)     | 12 ml<br>(120 mg) | 15 ml<br>(150 mg)   | 18 ml<br>(180 mg) |
| 35 kg | 3.5 ml<br>(35 mg) | 7 ml<br>(70 mg) | 10.5 ml<br>(105 mg) | 14 ml<br>(140 mg) | 17.5 ml<br>(175 mg) | 21 ml<br>(210 mg) |

**Tabelul 4 Dozele pentru monoterapie în tratamentul crizelor parțiale trebuie administrate de două ori pe zi pentru copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 40 kg și 50 kg<sup>(1)</sup>**

| Săptămâna             | Săptămâna 1                                                                    | Săptămâna 2                    | Săptămâna 3                    | Săptămâna 4                    | Săptămâna 5                                                    |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Doza prescrisă</b> | <b>0,1 ml/kg<br/>(1 mg/kg)<br/>Doza pentru<br/>inițierea<br/>tratamentului</b> | <b>0,2 ml/kg<br/>(2 mg/kg)</b> | <b>0,3 ml/kg<br/>(3 mg/kg)</b> | <b>0,4 ml/kg<br/>(4 mg/kg)</b> | <b>0,5 ml/kg<br/>(5 mg/kg)<br/>Doza maximă<br/>recomandată</b> |
| Greutate              | Volum administrat                                                              |                                |                                |                                |                                                                |
| 40 kg                 | 4 ml<br>(40 mg)                                                                | 8 ml<br>(80 mg)                | 12 ml<br>(120 mg)              | 16 ml<br>(160 mg)              | 20 ml<br>(200 mg)                                              |
| 45 kg                 | 4.5 ml<br>(45 mg)                                                              | 9 ml<br>(90 mg)                | 13.5 ml<br>(135 mg)            | 18 ml<br>(180 mg)              | 22.5 ml<br>(225 mg)                                            |

<sup>(1)</sup> Doza pentru adolescenții cu greutatea de 50 kg sau peste este aceeași cu cea recomandată la adulți.

*Terapie adjuvantă (în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate începând de la vârsta de 4 ani sau în tratamentul crizelor parțiale începând de la vârsta de 2 ani)*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) și trebuie crescută la o doză terapeutică inițială de 2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi) după o săptămână.

În funcție de răspuns și tolerabilitate, doza de întreținere poate fi crescută în continuare cu câte 1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi) la intervale de o săptămână. Doza trebuie ajustată treptat până când se obține răspunsul optim. Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă. Din cauza clearance-ului crescut prin comparație cu adulții, la copiii cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 20 kg, se recomandă o doză maximă de până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi). La copiii cu greutatea cuprinsă între 20 kg și 30 kg, se recomandă o doză maximă de 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi), iar la copiii cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg, se recomandă o doză maximă de 4 mg/kg de două ori pe zi (8 mg/kg/zi), deși în studiile clinice deschise (a se vedea pct. 4.8 și 5.2) s-a administrat o doză de până la 6 mg/kg de două ori pe zi (12 mg/kg/zi) pentru un mic număr de copii din acest ultim grup.

Tabelele de mai jos prezintă exemple de volume ale dozelor de soluție perfuzabilă per administrare, în funcție de doza prescrisă și de greutate. Volumul exact de soluție perfuzabilă trebuie calculat conform greutateii precise a copilului.

**Tabelul 5 Dozele pentru terapie adjuvantă trebuie administrate de două ori pe zi la copiii cu vârsta începând cu 2 ani, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 20 kg**

| Săptămâna             | Săptămâna 1                                                                    | Săptămâna 2                    | Săptămâna 3                    | Săptămâna 4                    | Săptămâna 5                    | Săptămâna 6                                                    |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Doza prescrisă</b> | <b>0,1 ml/kg<br/>(1 mg/kg)<br/>Doza pentru<br/>inițierea<br/>tratamentului</b> | <b>0,2 ml/kg<br/>(2 mg/kg)</b> | <b>0,3 ml/kg<br/>(3 mg/kg)</b> | <b>0,4 ml/kg<br/>(4 mg/kg)</b> | <b>0,5 ml/kg<br/>(5 mg/kg)</b> | <b>0,6 ml/kg<br/>(6 mg/kg)<br/>Doza maximă<br/>recomandată</b> |
| Greutate              | Volum administrat                                                              |                                |                                |                                |                                |                                                                |
| 10 kg                 | 1 ml<br>(10 mg)                                                                | 2 ml<br>(20 mg)                | 3 ml<br>(30 mg)                | 4 ml<br>(40 mg)                | 5 ml<br>(50 mg)                | 6 ml<br>(60 mg)                                                |

|       |                   |                 |                   |                 |                   |                 |
|-------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| 15 kg | 1,5 ml<br>(15 mg) | 3 ml<br>(30 mg) | 4,5 ml<br>(45 mg) | 6 ml<br>(60 mg) | 7,5 ml<br>(75 mg) | 9 ml<br>(90 mg) |
|-------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|

**Tabelul 6 Dozele pentru terapie adjuvantă trebuie administrate de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 20 kg și 30 kg**

| Săptămâna      | Săptămâna 1                                             | Săptămâna 2            | Săptămâna 3            | Săptămâna 4            | Săptămâna 5                                       |
|----------------|---------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| Doza prescrisă | 0.1 ml/kg<br>(1 mg/kg) Doza de inițiere a tratamentului | 0.2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0.3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0.4 ml/kg<br>(4 mg/kg) | 0.5 ml/kg<br>(5 mg/kg)<br>Doza maximă recomandată |
| Greutate       | Volum administrat                                       |                        |                        |                        |                                                   |
| 20 kg          | 2 ml<br>(20 mg)                                         | 4 ml<br>(40 mg)        | 6 ml<br>(60 mg)        | 8 ml<br>(80 mg)        | 10 ml<br>(100 mg)                                 |
| 25 kg          | 2.5 ml<br>(25 mg)                                       | 5 ml<br>(50 mg)        | 7.5 ml<br>(75 mg)      | 10 ml<br>(100 mg)      | 12.5 ml<br>(125 mg)                               |

**Tabelul 7 Dozele pentru terapie adjuvantă trebuie administrate de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg**

| Săptămâna      | Săptămâna 1                                                | Săptămâna 2            | Săptămâna 3            | Săptămâna 4                                       |
|----------------|------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| Doza prescrisă | 0,1 ml/kg<br>(1 mg/kg) Doza pentru inițierea tratamentului | 0,2 ml/kg<br>(2 mg/kg) | 0,3 ml/kg<br>(3 mg/kg) | 0,4 ml/kg<br>(4 mg/kg)<br>Doza maximă recomandată |
| Greutate       | Volum administrat                                          |                        |                        |                                                   |
| 30 kg          | 3 ml (30 mg)                                               | 6 ml (60 mg)           | 9 ml (90 mg)           | 12 ml (120 mg)                                    |
| 35 kg          | 3,5 ml (35 mg)                                             | 7 ml (70 mg)           | 10,5 ml (105 mg)       | 14 ml (140 mg)                                    |
| 40 kg          | 4 ml (40 mg)                                               | 8 ml (80 mg)           | 12 ml (120 mg)         | 16 ml (160 mg)                                    |
| 45 kg          | 4,5 ml (45 mg)                                             | 9 ml (90 mg)           | 13,5 ml (135 mg)       | 18 ml (180 mg)                                    |

*Inițierea tratamentului cu lacosamidă cu o doză de încărcare (monoterapie inițială sau conversia la monoterapie în tratamentul crizelor parțiale sau terapie adjuvantă în tratamentul crizelor parțiale sau terapie adjuvantă în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate)*

La adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și la adulți, tratamentul cu lacosamidă poate fi inițiat și cu o singură doză de încărcare de 200 mg, urmată, la aproximativ 12 ore, de o doză de întreținere de 100 mg de două ori pe zi (200 mg/zi). În funcție de răspuns și tolerabilitate, se pot efectua ajustări ulterioare ale dozei, conform descrierii de mai sus. O doză de încărcare poate fi utilizată inițial la pacienți în situațiile în care medicul consideră că este justificată atingerea rapidă a concentrației plasmatiche de lacosamidă la starea de echilibru și a efectului terapeutic. Doza de încărcare trebuie administrată sub supraveghere medicală, ținând cont de potențialul crescut al aritmiilor cardiace grave și al reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.8). Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată în stări acute, cum este status epilepticus.

#### *Întreruperea tratamentului*

Dacă trebuie întrerupt tratamentul cu lacosamidă, se recomandă ca doza să fie diminuată gradat în reduceri săptămânale de 4 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg) sau 200 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate de 50 kg sau mai mult) pentru pacienții care au atins o doză de lacosamidă  $\geq 6$  mg/kg/zi sau  $\geq 300$  mg/zi, respectiv. Poate fi luată în considerare o diminuare treptată mai lentă a dozei în reduceri săptămânale de 2 mg/kg/zi sau 100 mg/zi, dacă se consideră necesar din punct de vedere medical.

La pacienții la care apar aritmii cardiace grave, trebuie efectuată evaluarea clinică beneficiu/risc și dacă este necesar trebuie oprită administrarea lacosamidă.

#### Grupuri speciale de pacienți

### Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Nu este necesară reducerea dozelor în cazul pacienților vârstnici. La pacienții vârstnici trebuie ținut cont de scăderea clearance-ului renal asociată cu creșterea valorilor ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) (vezi următorul paragraf ‘Insuficiență renală’ și pct. 5.2). Există date clinice limitate privind tratamentul epilepsiei la pacienții vârstnici, în special, la doze mai mari de 400 mg/zi (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei ( $Cl_{CR} > 30$  ml/minut)). La adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată, poate fi luată în considerație o doză de încărcare de 200 mg, dar creșterea treptată a dozei ( $> 200$  mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție. La adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult sau la pacienți adulți cu insuficiență renală severă ( $Cl_{CR} \leq 30$  ml/minut) sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, se recomandă o doză maximă de 250 mg/zi, iar creșterea treptată a dozei trebuie efectuată cu precauție. Dacă este recomandată o doză de încărcare, trebuie utilizată o doză inițială de 100 mg, urmată de o schemă de administrare cu 50 mg de două ori pe zi pentru prima săptămână. La copiii și adolescenții cu greutatea mai mică de 50 kg cu insuficiență renală severă ( $Cl_{CR} \leq 30$  ml/minut) și la cei cu boala în stadiu terminal, se recomandă o reducere de 25 % din doza maximă. La toți pacienții care necesită hemodializă, se recomandă un supliment de până la 50% din doza zilnică divizată, imediat după sfârșitul hemodializei. Tratamentul la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal trebuie efectuat cu precauție datorită experienței clinice limitate și datorită acumulării de metabolit (fără activitate farmacologică cunoscută).

### Insuficiență hepatică

Se recomandă o doză maximă de 300 mg /zi la adolescenți și copiii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Ajustarea dozelor la acești pacienți trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare insuficiența renală concomitentă preexistentă. La adolescenții și adulții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, poate fi avută în vedere doza de încărcare de 200 mg, dar creșterea treptată a dozei ( $> 200$  mg pe zi) trebuie efectuată cu precauție. Pe baza datelor despre adulți, la copiii și adolescenții cu o greutate mai mică de 50 kg cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie aplicată o reducere de 25 % din doza maximă. Farmacocinetica lacosamidei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Lacosamida trebuie administrată la adolescenți și copii și la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă numai în cazul în care beneficiile terapeutice așteptate sunt anticipate să depășească posibilele riscuri. Doza poate necesita ajustări în timp ce observați cu atenție activitatea bolii și efectele secundare posibile ale pacientului.

### Copii și adolescenți

Lacosamida nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 4 ani în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate și la copiii sub vârsta de 2 ani în tratamentul crizelor parțiale, deoarece datele privind siguranța și eficacitatea pentru aceste grupe de vârstă sunt limitate.

### Doza de încărcare

Administrarea unei doze de încărcare nu a fost studiată la copii. Utilizarea unei doze de încărcare nu este recomandată la adolescenții și copiii cu greutatea mai mică de 50 kg.

### Mod de administrare

Soluția perfuzabilă se administrează într-o perioadă de 15 până la 60 de minute, de două ori pe zi. Se preferă o durată a perfuziei de cel puțin 30 de minute pentru administrarea unei doze  $> 200$  mg per perfuzie (adică  $> 400$  mg/zi).

Lacosamida sub formă de soluție perfuzabilă poate fi administrată pe cale i.v. fără a fi diluată sau poate fi diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție perfuzabilă de

glucoză 50 mg/ml (5 %) sau soluție perfuzabilă Ringer lactat.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrio-ventricular (AV) cunoscut de gradul doi sau trei.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Ideație suicidară și comportament suicidar**

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea ca lacosamida să prezinte un risc crescut de apariție a ideației suicidare și comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienții (și îngrijitorii acestora) trebuie sfătuiți să ceară ajutor medical în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.8).

#### **Tulburări de ritm cardiac și de conducere**

În cadrul studiilor clinice cu lacosamidă, s-a observat creșterea intervalului PR dependentă de doză. Lacosamida trebuie administrată cu prudență la pacienții cu condiții proaritmice de fond, cum sunt pacienții cu probleme de conducere cardiacă cunoscută sau boală cardiacă severă (de exemplu, ischemie/infarct, insuficiență cardiacă, boală cardiacă structurală sau patologii de canal cardiac de sodiu) sau pacienții tratați cu medicamente care afectează conducerea cardiacă, incluzând antiaritmice și medicamente antiepileptice blocante ale canalelor de sodiu (vezi pct. 4.5), precum și la pacienții vârstnici.

La acești pacienți trebuie luată în considerare efectuarea unui ECG înainte de creșterea dozei de lacosamidă peste 400 mg/zi, iar apoi doza de lacosamidă este crescută treptat până la starea de echilibru.

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienții cu epilepsie nu au fost raportate fibrilație atrială sau flutter atrial; totuși, ambele au fost raportate în studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață.

În experiența ulterioară punerii pe piață, s-a raportat bloc AV (incluzând bloc de gradul al doilea sau de grad mai mare). La pacienții cu condiții proaritmice s-a raportat tahiaritmie ventriculară. În cazuri rare, aceste evenimente au dus la asistolă, stop cardiac și deces la pacienții cu condiții proaritmice de fond.

Pacienții trebuie să fie informați care sunt simptomele de aritmie cardiacă (de exemplu puls slab, rapid sau neregulat, palpitații, lipsă de aer, senzație de amețeală, leșin). Pacienții trebuie sfătuiți să ceară imediat ajutor medical în cazul apariției acestor simptome.

#### **Amețeală**

Tratamentul cu lacosamidă a fost asociat cu amețeli, care pot crește riscul de producere a unor traumatisme accidentale sau al căderilor. Prin urmare, pacientul trebuie sfătuit să fie atent până când se va familiariza cu potențialele efecte ale medicamentului (vezi pct. 4.8).

### Potențial de apariție sau de agravare a crizelor mioclonice

Apariția sau agravarea crizelor mioclonice au fost raportate atât la pacienții adulți, cât și la copii și adolescenți cu crize tonico-clonice primar generalizate (CTCPG), în special în timpul creșterii treptate a dozei. La pacienții cu mai mult de un tip de crize, beneficiul observat privind controlul unui tip de crize trebuie evaluat în raport cu orice agravare a altui tip de crize.

### Potențial de agravare electro-clinică la anumite sindroame specifice de epilepsie pediatrică

Siguranța și eficiența lacosamidei la copiii și adolescenții cu sindroame epileptice în care pot coexista crize focale și generalizate încă nu au fost stabilite.

### Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 59,8 mg sodiu per flacon, echivalent cu 3 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Lacosamida trebuie administrată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute a se asocia cu creșterea intervalului PR (incluzând medicamente antiepileptice blocante ale canalelor de sodiu) și la pacienții tratați cu antiaritmice. Cu toate acestea, analiza de subgrup din studiile clinice efectuate la pacienții la care se administrează concomitent carbamazepină sau lamotrigină nu a identificat o creștere semnificativă a alungirii intervalului PR.

### Datele *in vitro*

În general, datele sugerează că lacosamida are un potențial scăzut de interacțiune medicamentoasă. Studiile *in vitro* arată că enzimele CYP1A2, CYP2B6 și CYP2C9 nu sunt induse și că CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și CYP2E1 nu sunt inhibitate de lacosamidă la concentrațiile plasmatice observate în cadrul studiilor clinice. Un studiu *in vitro* a arătat că lacosamida nu este transportată de glicoproteina-P în intestin. Datele obținute *in vitro* arată că CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 pot cataliza formarea metabolitului O-desmetil.

### Datele *in vivo*

Lacosamida nu inhibă și nici nu induce CYP2C19 și CYP3A4 într-o măsură relevantă clinic. Lacosamida nu a afectat aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a midazolamului (200 mg lacosamidă, administrată de două ori pe zi, metabolizată de CYP3A4), dar  $C_{max}$  a midazolamului a fost ușor crescută (30%). Lacosamida nu a afectat farmacocinetica omeprazolului (300 mg lacosamidă administrată de două ori pe zi, metabolizată de CYP2C19 și CYP3A4). Omeprazolul (40 mg o dată pe zi), inhibitor al CYP2C19, nu a determinat o modificare semnificativă clinic în cazul expunerii la lacosamidă. Astfel, este puțin probabil ca inhibitorii moderați ai CYP2C19 să afecteze expunerea sistemică la lacosamidă într-o măsură relevantă clinic. Se recomandă prudență în cazul tratamentului asociat cu inhibitori puternici ai CYP2C9 (de exemplu, fluconazol) și ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicină), ce poate duce la o creștere a expunerii sistemice la lacosamidă. Astfel de interacțiuni nu au fost stabilite *in vivo*, dar sunt posibile pe baza datelor obținute *in vitro*.

Inductorii enzimatici puternici cum sunt rifampicina sau extractul de sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot reduce moderat expunerea sistemică la lacosamidă. Prin urmare, începerea sau terminarea tratamentului cu acești inductori enzimatici trebuie făcută cu precauție.

### Medicamente antiepileptice

În studiile de interacțiune medicamentoasă, lacosamida nu a afectat semnificativ concentrațiile

plasmatică ale carbamazepinei și acidului valproic. Concentrațiile plasmatice ale lacosamidei nu au fost afectate de carbamazepină și acidul valproic. Analizele farmacocinetice populaționale la diferite grupe de vârstă a estimat că tratamentul concomitent cu alte medicamente antiepileptice, cunoscute ca inductori enzimatici (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, în doze variate), scade expunerea sistemică globală la lacosamidă cu 25 % la adulți și 17 % la copii și adolescenți.

#### Contraceptivele orale

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, nu au existat interacțiuni relevante clinic între lacosamidă și contraceptivele orale, etinilestradiol și levonorgestrel. Concentrațiile progesteronului nu au fost afectate când medicamentele au fost administrate concomitent.

#### Altele

Studiile de interacțiune au arătat că lacosamida nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii digoxinei. Nu au existat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între lacosamidă și metformină.

Administrarea concomitentă a warfarinei cu lacosamidă nu are ca rezultat o modificare relevantă clinic în farmacocinetica și farmacodinamia warfarinei.

Cu toate că nu sunt disponibile date farmacocinetice privind interacțiunea dintre lacosamidă și alcoolul etilic, un efect farmacodinamic nu poate fi exclus.

Lacosamida se leagă puțin de proteinele plasmatice, mai puțin de 15 %. Prin urmare, interacțiunile relevante clinic, cu alte medicamente, prin legarea competitivă de locusuri proteice sunt considerate a fi puțin probabile.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei cu potențial fertil

Medicii trebuie să discute despre planificarea familială și metodele contraceptive cu femeile cu potențial fertil care urmează un tratament cu lacosamidă (vezi Sarcina).

Dacă o femeie decide să rămână gravidă, administrarea de lacosamidă trebuie reevaluată cu atenție.

#### Sarcina

##### *Riscul indus de epilepsie și antiepileptice, în general*

Pentru toate medicamentele antiepileptice s-a demonstrat că produsul de concepție al femeilor cu epilepsie, aflate sub tratament, prezintă o prevalență mai mare a malformațiilor, de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% prezentă în populația generală. În cazul populației care primește tratament, a fost observată o creștere a malformațiilor atunci când a fost folosită politerapia, cu toate că, gradul în care tratamentul și/sau boala sunt responsabile de acest fapt nu a fost elucidat. Mai mult, tratamentul antiepileptic eficace nu trebuie întrerupt, deoarece agravarea bolii este în detrimentul atât al mamei, cât și al fătului.

##### *Riscul indus de lacosamidă*

Nu există date adecvate privind utilizarea lacosamidei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat niciun efect teratogen la șobolani sau iepuri, dar toxicitatea embrionară a fost observată la șobolani și iepuri la dozele toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Lacosamida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (dacă beneficiul mamei depășește în mod evident potențialele riscuri ale fătului). Dacă femeia decide că vrea să rămână gravidă, utilizarea acestui medicament trebuie reevaluată cu atenție.

#### Alăptarea

Lacosamida se excretă în laptele matern. Nu se poate exclude un risc asupra nou-născuților/sugarilor. Se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului cu lacosamidă.

### Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine ori asupra reproducerii la șobolani, la doze care au produs expuneri plasmatice (ASC) de până la aproximativ de 2 ori ASC plasmatic la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lacosamida are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tratamentul cu lacosamidă a fost asociat cu amețeli sau vedere neclară. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje potențial periculoase până când nu se vor familiariza cu efectele lacosamidei asupra capacităților lor de a îndeplini astfel de activități.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza analizei tuturor studiilor clinice controlate cu placebo în terapia adjuvantă, efectuate la 1 308 pacienți cu crize convulsive parțiale, un total de 61,9% din pacienții randomizați la lacosamidă și 35,2 % din pacienții randomizați la placebo, au raportat cel puțin o reacție adversă. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 10$  %) în cazul administrării de lacosamidă au fost amețeli, cefalee, greață și diplopie. Intensitatea acestora a fost, în general, ușoară până la moderată. Unele reacții adverse s-au datorat dozei și au putut fi ameliorate prin reducerea dozelor. Incidența și severitatea reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC) și gastrointestinal (GI) a scăzut de obicei în timp.

În toate studiile controlate, rata de întrerupere a tratamentului datorită reacțiilor adverse a fost de 12,2 % pentru pacienții randomizați la lacosamidă și de 1,6 % pentru pacienții randomizați la placebo. Reacția adversă care a determinat cel mai frecvent întreruperea tratamentului cu lacosamidă a fost amețeala.

Incidența reacțiilor adverse la nivelul SNC, cum sunt amețelile, poate fi mai mare în urma unei doze de încărcare.

Pe baza analizei datelor dintr-un studiu clinic de non-inferioritate, în monoterapie, care a comparat lacosamida cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC), cele mai frecvente reacții adverse raportate ( $\geq 10$  %) pentru lacosamidă au fost dureri de cap și amețeli. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 10,6 % pentru pacienții tratați cu lacosamidă și 15,6 % pentru pacienții tratați cu carbamazepină cu eliberare controlată (EC).

Profilul de siguranță al lacosamidei raportat într-un studiu realizat la pacienți cu vârsta de 4 ani și mai mult cu epilepsie generalizată idiopatică cu crize tonico-clonice primar generalizate (CTCPG) a coincis cu profilul de siguranță raportat din toate studiile clinice controlate cu placebo în crizele parțiale. Reacțiile adverse raportate în plus la pacienții cu CTCPG au fost epilepsia mioclonică (2,5 % în grupul cu lacosamidă și 0 % în grupul cu placebo) și ataxia (3,3 % în grupul cu lacosamidă și 0% în grupul cu placebo). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost amețeala și somnolența. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu lacosamidă au fost amețeala și ideea suicidară. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 9,1 % în grupul cu lacosamidă și de 4,1 % în grupul cu placebo.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos arată frecvențele reacțiilor adverse care au fost raportate în cadrul tuturor studiilor clinice și în experiența de după punerea pe piață. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte

frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\,000$  și  $< 1/100$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 8: Frecvențele reacțiilor adverse care au fost raportate în cadrul tuturor studiilor clinice și în experiența de după punerea pe piață**

| Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente   | Frecvente                                                                                                                                                                                                                     | Mai puțin frecvente                                                                                                                                                                                       | Cu frecvență necunoscută                                                                     |
|---------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice               |                    |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                           | Agranulocitoză <sup>(1)</sup>                                                                |
| Tulburări ale sistemului imunitar                 |                    |                                                                                                                                                                                                                               | Hipersensibilitate la medicament <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                           | Reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) <sup>(1,2)</sup> |
| Tulburări psihice                                 |                    | Depresie<br>Stare de confuzie<br>Insomnie <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                      | Agresivitate<br>Agitație <sup>(1)</sup><br>Stare de euforie <sup>(1)</sup><br>Tulburări psihotice <sup>(1)</sup><br>Tentativă de suicid <sup>(1)</sup><br>Ideație suicidară<br>Halucinații <sup>(1)</sup> |                                                                                              |
| Tulburări ale sistemului nervos                   | Amețeli<br>Cefalee | Crize mioclonice <sup>(3)</sup><br>Ataxie<br>Tulburări de echilibru<br>Tulburări de memorie<br>Tulburări cognitive<br>Somnolență<br>Tremor<br>Nistagmus<br>Hipoestezie<br>Dizartrie<br>Tulburare de atenție<br><br>Parestezie | Sincopă <sup>(2)</sup><br>Coordonare anormală<br><br>Diskinezie                                                                                                                                           | Convulsii                                                                                    |
| Tulburări oculare                                 | Diplopie           | Vedere neclară                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |
| Tulburări acustice și vestibulare                 |                    | Vertij<br>Tinitus                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |
| Tulburări cardiace                                |                    |                                                                                                                                                                                                                               | Bloc atrio-ventricular <sup>(1,2)</sup>                                                                                                                                                                   | Tahiaritmie ventriculară <sup>(1)</sup>                                                      |
|                                                   |                    |                                                                                                                                                                                                                               | Bradicardie <sup>(1,2)</sup>                                                                                                                                                                              |                                                                                              |
|                                                   |                    |                                                                                                                                                                                                                               | Fibrilație atrială <sup>(1,2)</sup><br>Flutter atrial <sup>(1,2)</sup>                                                                                                                                    |                                                                                              |

| Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe                   | Foarte frecvente | Frecvente                                                                                                                                                                                  | Mai puțin frecvente                                                                                                       | Cu frecvență necunoscută                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări gastro-intestinale                                        | Greață           | Vărsături<br>Constipație<br>Flatulență<br>Dispepsie<br>Xerostomie<br>Diaree                                                                                                                |                                                                                                                           |                                                                                            |
| Tulburări hepato-biliare                                            |                  |                                                                                                                                                                                            | Valori anormale ale testelor hepatice <sup>(2)</sup><br>Creștere a valorilor enzimelor hepatice (> 2x LSN) <sup>(1)</sup> |                                                                                            |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      |                  | Prurit<br>Erupții cutanate <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                  | Angioedem <sup>(1)</sup><br>Urticarie <sup>(1)</sup>                                                                      | Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) <sup>(1)</sup><br>Necroliză epidermică toxică <sup>(1)</sup> |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv            |                  | Spasme musculare                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                            |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            |                  | Tulburări de mers<br>Astenie<br>Fatigabilitate<br>Iritabilitate<br>Senație de ebrietate<br>Durere sau senzație de disconfort la locul injectării <sup>(4)</sup><br>Iritație <sup>(4)</sup> | Eritem <sup>(4)</sup>                                                                                                     |                                                                                            |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |                  | Cădere<br>Lacerații cutanate<br>Contuzie                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |                                                                                            |

<sup>(1)</sup> Reacții adverse raportate în experiența de după punerea pe piață.

<sup>(2)</sup> Vezi Descrierea anumitor reacții adverse.

<sup>(3)</sup> Raportate în studiile pentru tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate (CTCPG).

<sup>(4)</sup> Reacții adverse locale asociate administrării intravenoase.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

Utilizarea lacosamidei este asociată cu creșterea intervalului PR dependentă de doză. Pot apărea reacții adverse asociate cu creșterea intervalului PR (de exemplu, bloc atrio-ventricular, sincopă, bradicardie). În studiile clinice cu terapie adjuvantă, la pacienții cu epilepsie, rata incidenței reacțiilor adverse raportate de tipul blocurilor AV de grad întâi este mai puțin frecventă, 0,7 %, 0 %, 0,5 % și 0 % pentru lacosamida administrată în doze de 200 mg, 400 mg, 600 mg, respectiv placebo. Nu s-a raportat niciun caz de bloc AV de grad doi sau mai mare în aceste studii. Totuși, cazuri de bloc AV de grad doi sau trei asociate tratamentului cu lacosamidă au fost raportate în experiența de după punerea

pe piață. În studiu clinic în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepină CR, gradul de creștere a intervalului PR a fost comparabil între lacosamidă și carbamazepină.

Rata incidenței pentru sincopă, raportată în studiile clinice comasate, din terapia adjuvantă, este mai puțin frecventă și nu diferă între pacienții cu epilepsie (n=944) tratați cu lacosamidă (0,1 %) și pacienții cu epilepsie (n=364) cărora li s-a administrat placebo (0,3 %). În cadrul studiului clinic în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepina cu eliberare controlată, sincopa a fost raportată la 7/444 (1,6 %) din pacienții tratați cu lacosamidă și în 1/442 (0,2 %) din pacienții tratați cu carbamazepină CR.

Fibrilația atrială sau flutterul atrial nu au fost raportate în cazul studiilor clinice pe termen scurt; totuși ambele au fost raportate în studiile clinice deschise și în experiența de după punerea pe piață.

#### *Modificări ale testelor de laborator*

În studii clinice controlate cu placebo la pacienți adulți cu crize convulsive parțiale tratați cu lacosamidă asociat cu 1-3 alte medicamente antiepileptice au fost observate tulburări ale funcției hepatice. Creșteri ale alaninaminotransferazei (ALT)  $\geq 3$ x limita superioară a valorilor normale (LSN) au apărut la 0,7 % (7/935) pacienți tratați cu lacosamidă 10 mg/ml soluție perfuzabilă și la 0 % (0/356) pacienți la care s-a administrat placebo.

#### *Reacții de hipersensibilitate multiorgan*

Reacții de hipersensibilitate multiorgan (de asemenea, cunoscute sub numele de reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice, DRESS) au fost raportate la pacienți tratați cu unele medicamente antiepileptice. Aceste reacții sunt variabile în expresie, dar prezintă în mod tipic febră și erupții cutanate tranzitorii și pot fi asociate cu implicarea diferitelor organe și sisteme. Dacă sunt suspectate reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu lacosamidă trebuie întrerupt.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al lacosamidei în studiile clinice controlate cu placebo (255 de pacienți cu vârstă cuprinsă între o lună și 4 ani și 343 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 4 ani și 17 ani) și în studiile clinice deschise (847 de pacienți cu vârstă cuprinsă între o lună și 18 ani) pentru terapia adjuvantă la copii și adolescenți cu crize parțiale a coïncis cu profilul de siguranță observat la adulți. Având în vedere că datele disponibile privind copiii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate, lacosamida nu este indicată la acest interval de vârstă.

Reacțiile adverse suplimentare observate la copii și adolescenți au inclus pirexie, rinofaringită, faringită, apetit alimentar scăzut, comportament anormal și letargie. Somnolența a fost raportată mai frecvent la copii și adolescenți ( $\geq 1/10$ ) comparativ cu adulții ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ ).

#### Vârstnici

În studiul clinic, în monoterapie, ce a comparat lacosamida cu carbamazepină CR, tipurile de reacții adverse raportate în cazul administrării de lacosamidă la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani) par a fi similare cu cele observate la pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani. Cu toate acestea, o incidență crescută (diferență  $\geq 5\%$ ) a reacțiilor adverse precum cădere, diaree și tremor a fost raportată la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții adulți tineri. Cea mai frecventă reacție adversă, de cauză cardiacă, raportată la pacienții vârstnici comparativ cu populația adultă mai tânără, a fost blocul atrio-ventricular de gradul întâi. Acesta a fost raportat la 4,8% (3/62) din pacienții vârstnici tratați cu lacosamidă, comparativ cu 1,6% (6/382) din pacienții adulți, tineri. Rata de întrerupere a tratamentului, din cauza evenimentelor adverse observate la pacienții vârstnici tratați cu lacosamidă, a fost de 21,0% (13/62) comparativ cu 9,2% (35/382), la pacienții adulți tineri. Aceste diferențe dintre pacienții vârstnici și pacienții adulți mai tineri au fost similare cu cele observate în grupul activ comparator.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Simptomele observate după o supradoză de lacosamidă administrată accidental sau intenționat sunt asociate în principal cu simptome la nivel SNC și sistemul gastro-intestinal.

- Tipurile de reacții adverse experimentate de pacienți expuși la doze de peste 400 de mg până la 800 mg nu au fost diferite din punct de vedere clinic de cele de la pacienții cărora li s-au administrat doze recomandate de lacosamid.
- Reacțiile raportate după ingestia unei doze mai mari de 800 de mg sunt amețelă, greață, vărsături, convulsii (convulsii tonico-clonice generalizate, status epilepticus). Tulburări de conducere cardiacă, șoc și comă, au fost, de asemenea, observate. Au fost raportate decese la pacienți care au luat o singură supradoză acută de câteva grame de lacosamid.

### Tratament

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lacosamidă. Tratamentul supradozajului cu lacosamidă trebuie să includă măsuri generale de susținere și poate necesita hemodializă (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX18

#### Mecanismul de acțiune

Substanța activă, lacosamidă (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamidă) este un aminoacid funcțional.

Mecanismul exact prin care lacosamida își exercită efectul său antiepileptic la om nu a fost încă elucidat complet. Studiile electrofiziologice *in vitro* au arătat că lacosamida crește selectiv inactivarea lentă a canalelor de sodiu voltaj-dependente, determinând stabilizarea membranelor neuronale hiperexcitabile.

#### Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la modele animale, lacosamida protejează împotriva apariției crizelor parțiale și a crizelor generalizate primare și întârzie dezvoltarea crizei prin stimulare electrică.

În studiile non-clinice, lacosamida administrată în asociere cu levetiracetam, carbamazepină, fenitoină, valproat, lamotrigină, topiramat sau gabapentină a indus efecte anticonvulsivante sinergice sau suplimentare.

#### Eficacitate și siguranță clinică (crize parțiale)

#### Populația adultă

#### *Monoterapie*

Eficacitatea lacosamidei în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu grup paralel, cu comparare de tip non-inferioritate a carbamazepinei cu eliberare prelungită (EP), la 886 de pacienți cu epilepsie, nou sau recent diagnosticată, în vârstă de 16 ani și peste. Pacienții trebuiau să prezinte crize convulsive, parțiale, neprovocate, cu sau fără generalizare secundară. Pacienții au fost randomizați cu carbamazepină CR sau cu lacosamid, sub formă de comprimate, într-un raport de 1: 1. Dozajul s-a bazat pe răspunsul la doză și a variat de la 400 mg la 1200 mg/zi în cazul administrării de carbamazepină cu eliberare controlată, și de la 200 mg la 600 mg/zi în cazul administrării de lacosamid. Durata tratamentului a fost de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul la tratament. Ratele estimate de absența convulsiilor la 6 luni au fost 89,8 % pentru pacienții tratați cu lacosamidă și 91,1% pentru pacienții tratați carbamazepină CR utilizând metoda de analiză de supraviețuire Kaplan-Meier. Diferența absolută ajustată dintre tratamente a fost de -1.3 % (95 % IC: -5.5, 2.8). Ratele estimate Kaplan-Meier la 12 luni fără convulsii au fost de 77,8 % pentru pacienții tratați cu lacosamidă și 82,7% pentru pacienții tratați cu carbamazepină CR. Ratele de absență a convulsiilor la 6 luni la vârstnici de 65 de ani și peste (62 pacienți tratați cu lacosamid, 57 de pacienți tratați cu carbamazepină CR), au fost similare între cele două grupuri de tratament. Ratele de asemenea, au fost similare cu cele observate la populația generală. La vârstnici, doza de întreținere în cazul pacienților tratați cu lacosamidă a fost de 200 mg/zi la 55 de pacienți (88,7 %), 400 mg/zi, la 6 pacienți (9,7 %), iar doza a fost crescută la peste 400 mg/zi la 1 pacient (1,6 %).

### *Conversia la monoterapie*

Eficacitatea și siguranța lacosamidei la conversia la monoterapie a fost evaluată într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, istoric-controlat. În acest studiu, 425 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 16 și 70 de ani, cu crize convulsive parțiale necontrolate ce luau doze stabile de 1 sau 2 medicamente antiepileptice, existente pe piață, au fost randomizați pentru a fi convertiți la monoterapie cu lacosamidă (fie 400 mg/zi, fie 300 mg/zi la un raport de 3: 1). La pacienții tratați, care au finalizat titrarea și au început discontinuarea medicamentelor antiepileptice (284 și respectiv, 99), monoterapia a fost menținută la 71,5% și respectiv, 70,7% dintre pacienți, timp de 57-105 de zile (în medie 71 de zile), pe parcursul perioadei de observație semnalate de 70 de zile.

### *Terapie adjuvantă*

Eficacitatea lacosamidei ca terapie adjuvantă la doze recomandate (200 mg/zi, 400 mg/zi, 600 mg/zi) a fost stabilită în 3 studii clinice multicentrice, randomizate, controlate cu placebo, cu o perioadă a tratamentului de întreținere de 12 săptămâni. Deși dozele de lacosamidă 400 mg/zi și 600 mg/zi au demonstrat o eficacitate similară, în cadrul studiilor controlate cu placebo, probabilitatea ca pacienții să tolereze doza de 600 mg/zi a fost mai mică, din cauza reacțiilor adverse raportate la nivelul SNC și gastro-intestinal. Astfel, doza de 600 mg/zi nu este recomandată. Doza maximă recomandată este 400 mg/zi. Aceste studii, în care au fost implicați 1.308 pacienți cu vârsta medie de 23 ani cu istoric de crize convulsive parțiale, au fost concepute pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu lacosamid atunci când este administrat concomitent cu 1 – 3 medicamente antiepileptice, la pacienții cu crize convulsive parțiale necontrolate cu sau fără generalizare secundară. În general, s-a observat o scădere cu 50% a frecvenței crizelor la 23%, 34% și respectiv 40% dintre pacienții care au primit placebo, lacosamidă 200 mg/zi și respectiv lacosamidă 400 mg/zi.

Farmacocinetica și siguranța unei doze unice de încărcare de lacosamid, administrat intravenos, au fost determinate într-un studiu multicentric, deschis, proiectat pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea inițierii rapide a lacosamidei utilizând o singură doză de încărcare administrată intravenos (inclusiv 200 mg), urmată de administrarea orală de două ori pe zi (echivalentă cu doza administrată intravenos) ca terapie adjuvantă la subiecți adulți cu vârsta cuprinsă între 16 și 60 de ani, cu crize convulsive parțiale.

## Copii și adolescenți

Crizele convulsive parțiale au o fiziopatologie și expresie clinică similare la copiii de la 2 ani și la adulți. Eficiența lacosamidei la copiii de la 2 ani a fost extrapolată din datele despre adolescenții și adulții cu crize convulsive parțiale, pentru care s-a preconizat un răspuns similar, cu condiția să fie stabilite adaptările dozelor pediatrice (vezi pct. 4.2) și a fost demonstrată siguranța (vezi pct. 4.8). Eficacitatea susținută de principul extrapolării menționat mai sus a fost confirmată de un studiu clinic în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Studiul a constatat într-o perioadă de intrare în studiu de 8 săptămâni urmată de o perioadă de stabilire treptată a dozelor de 6 săptămâni. Pacienții eligibili tratați cu o schemă terapeutică cu doze stabile, conținând de la 1 la  $\leq 3$  medicamente antiepileptice, care au prezentat totuși cel puțin 2 crize convulsive parțiale în timpul perioadei de 4 săptămâni anterioare selecției, cu o fază fără crize convulsive nu mai mare de 21 de zile în perioada de 8 săptămâni anterior intrării în perioada de intrare în studiu, au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo (n=172), fie lacosamidă (n=171).

Dozarea a fost inițiată la o doză de 2 mg/kg și zi la subiecții cu greutatea mai mică de 50 kg sau 100 mg pe zi la subiecții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, în 2 prize. În timpul perioadei de stabilire treptată a dozelor, dozele de lacosamidă au fost ajustate prin creșteri de 1 sau 2 mg/kg și zi la subiecții cu greutatea mai mică de 50 kg sau de 50 ori 100 mg pe zi la subiecții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, la intervale săptămânale, pentru a atinge intervalul de doză țintă pentru perioada de menținere.

Pentru a fi eligibili la intrarea în perioada de menținere de 10 săptămâni, subiecții trebuiau să fi atins doza țintă minimă pentru categoria lor de greutate corporală în ultimele 3 zile din perioada de stabilire treptată a dozelor. Subiecții trebuiau să rămână pe doza stabilă de lacosamidă pe toată perioada de menținere altfel erau retrași și introduși în perioada de reducere graduală în regim orb.

S-a observat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic ( $p=0,0003$ ) și relevantă din punct de vedere clinic a frecvenței crizelor parțiale în intervalul de 28 de zile de la intrarea în studiu și până la perioada de menținere între grupul cu lacosamidă și cel cu placebo. Reducerea procentuală față de placebo pe baza analizei de covarianță a fost de 31,72 % (ÎI 95%: 16.342, 44.277).

În general, proporția de subiecți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor parțiale în intervalul de 28 de zile de la intrarea în studiu și până la perioada de menținere a fost de 52,9 % la grupul cu lacosamidă, în comparație cu 33,3 % la grupul cu placebo.

Calitatea vieții evaluată prin Inventarul de calitate a vieții copiilor și adolescenților a indicat că subiecții din ambele grupuri cu lacosamidă și placebo au avut o calitate a vieții asemănătoare și stabilă privind sănătatea pe toată perioada tratamentului.

## Eficacitate și siguranță clinică (crize tonico-clonice primar generalizate)

Eficacitatea lacosamidei ca terapie adjuvantă la pacienții cu vârsta de 4 ani și mai mult cu epilepsie generalizată idiopatică care prezintă crize tonico-clonice primar generalizate (CTCPG) a fost stabilită într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durata de 24 de săptămâni. Studiul a constatat dintr-o perioadă inițială de stabilire a istoricului medical cu durata de 12 săptămâni, o perioadă inițială prospectivă cu durata de 4 săptămâni și o perioadă de tratament cu durata de 24 de săptămâni (care a inclus o perioadă de titrare cu durata de 6 săptămâni și o perioadă de întreținere cu durata de 18 săptămâni). Pacienții eligibili, cărora li se administrează o doză stabilă de 1 până la 3 medicamente antiepileptice care au prezentat cel puțin 3 CTCPG documentate în perioada inițială combinată cu durata de 16 săptămâni au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra lacosamidă sau placebo (pacienții setul de analiză complet: lacosamidă n=118, placebo n=121, dintre care un număr de 8 pacienți din grupa de vârstă  $\geq 4$  și  $< 12$  ani și 16 pacienți cu vârsta  $\geq 12$  și  $< 18$  ani au fost tratați cu LCM, iar un număr de 9 și respectiv 16 pacienți au fost tratați cu placebo).

Doza pacienților a fost crescută treptat până la doza țintă pentru perioada de întreținere, de 12 mg/kg/zi la pacienții cu greutatea sub 30 kg, 8 mg/kg/zi la pacienții cu greutatea între 30 și 50 kg sau 400 mg/zi la pacienții cu greutatea peste 50 kg.

**Tabelul 9: Eficacitatea lacosamidei ca terapie adjuvantă într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu durată de 24 de săptămâni**

| Variabilă de<br>eficacitate<br>Parametru           | Placebo<br>N=121 | Lacosamidă<br>N=118 |
|----------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| Timpul până la a doua CTCPG                        |                  |                     |
| Mediană (zile)                                     | 77,0             | -                   |
| ÎI 95%                                             | 49,0, 128,0      | -                   |
| Lacosamidă - Placebo                               |                  |                     |
| Risc relativ                                       | 0,540            |                     |
| ÎI 95%                                             | 0.377, 0.744     |                     |
| Valoare p                                          | < 0,001          |                     |
| Absența crizelor                                   |                  |                     |
| Estimare stratificată prin metoda Kaplan-Meier (%) | 17,2             | 31,3                |
| ÎI 95%                                             | 10,4, 24,0       | 22,8, 39,9          |
| Lacosamidă – Placebo                               |                  |                     |
| ÎI 95%                                             | 14,1             |                     |
| ÎI 95%                                             | 3,2, 25,1        |                     |
| Valoare p                                          | 0,011            |                     |

Notă: Pentru grupul cu lacosamidă, timpul mediu până la a doua CTCPG nu a putut fi estimat prin metoda Kaplan-Meier deoarece > 50% din pacienți nu au prezentat o a doua CTCPG până în Ziua 166.

Constatările în sub-grupul de copii și adolescenți au coincis cu rezultatele obținute la populația generală pentru criteriile finale de evaluare primar, secundare și alte criterii finale de evaluare a eficacității.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrare intravenoasă,  $C_{max}$  este atinsă la sfârșitul perfuziei. Concentrația plasmatică crește proporțional cu doza după administrarea orală (100 – 800 mg) și intravenoasă (50 – 300 mg).

### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,6 l/kg. Lacosamida se leagă de proteinele plasmatice în procent de sub 15 %.

### Metabolizare

95% din doză se excretă în urină ca lacosamidă și metaboliții săi. Metabolismul lacosamidei nu a fost complet caracterizat.

Principalii compuși excretați în urină sunt lacosamidă în formă nemodificată (aproximativ 40 % din doză) și metabolitul său O-desmetil (mai puțin de 30 %).

O fracție polară considerată a fi derivați serinici reprezintă aproximativ 20 % din cantitatea de medicament din urină, dar a fost detectată doar în cantități mici (0-2 %) în plasma umană a unor subiecți. Cantități reduse (0,5-2 %) ale metaboliților suplimentari au fost detectate în urină.

Datele *in vitro* arată că CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 sunt capabile să catalizeze formarea metabolitului O-desmetil, însă izoenzima care contribuie în principal nu a fost confirmată *in vivo*. Nu s-a observat nici o diferență relevantă din punct de vedere clinic privind expunerea la lacosamidă atunci când a fost efectuată comparația farmacocineticii sale în prezența metabolizatorilor rapizi (MR sau metabolizatori rapizi cu CYP2C19 funcțional) și a metabolizatorilor lenti (ML sau metabolizatori lenti fără CYP2C19 funcțional). În plus, un studiu de interacțiune cu omeprazolul (inhibitor al CYP2C19) a demonstrat lipsa unor modificări relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice ale lacosamidei, ceea ce arată că importanța acestei căi de metabolizare este minoră.

Concentrația plasmatică a O-desmetil-lacosamidă este de aproximativ 15 % din concentrația plasmatică a lacosamidei. Acest metabolit principal nu are o activitate farmacologică cunoscută.

## Eliminare

Lacosamida se elimină în principal din circulația sistemică prin excreție renală și prin biotransformare. În urma administrării orale și intravenoase de lacosamidă marcată radioactiv, aproximativ 95 % din radioactivitatea administrată a fost recuperată în urină și mai puțin de 0,5 % în materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică al lacosamidei este de aproximativ 13 ore. Farmacocinetica este proporțională cu doza și constantă în timp, cu o variabilitate scăzută intra- și inter-subiecți. În urma administrării în două prize zilnice, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după o perioadă de 3-zile. Concentrația plasmatică crește cu un factor de acumulare de aproximativ 2.

O doză unică de încărcare de 200 mg determină concentrații la starea de echilibru comparabile cu administrarea orală a 100 mg de două ori pe zi.

## Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

### *Sexul*

Studiile clinice arată că sexul nu are o influență semnificativă din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale lacosamidei.

### *Insuficiența renală*

ASC pentru lacosamidă a crescut cu aproximativ 30 % la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată și cu 60% în cazul celor cu insuficiență renală severă și al pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesită hemodializă, comparativ cu subiecții sănătoși, la care  $C_{max}$  nu a fost modificat.

Lacosamida este eliminată eficient din plasmă cu ajutorul hemodializei. După 4 ore de hemodializă, ASC pentru lacosamidă scade cu aproximativ 50 %. Prin urmare, se recomandă suplimentarea dozelor după hemodializă (vezi pct. 4.2). Expunerea la metabolitul O-desmetil a fost de câteva ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă. În absența hemodializei, la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, valorile au fost crescute și au continuat să crească pe parcursul celor 24 de ore de prelevare. Nu se cunoaște dacă creșterea expunerii la metabolit a pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal poate duce la creșterea reacțiilor adverse, deoarece nu a fost identificată activitatea farmacologică a metabolitului.

### *Insuficiența hepatică*

Subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) au avut concentrații plasmatice ale lacosamidei mai mari (cu aproximativ 50 % mai mari decât  $ASC_{norm}$ ). Expunerea mai mare s-a datorat parțial unei funcții renale reduse la subiecții studiați. Scăderea clearance-ului non-renal la pacienții din studiu a fost estimată a determina o creștere de 20% al ASC pentru lacosamidă. Farmacocinetica lacosamidei nu a fost evaluată în insuficiența hepatică severă (vezi pct. 4.2).

### *Vârstnici (vârsta peste 65 ani)*

Într-un studiu efectuat la subiecții vârstnici, bărbați și femei, incluzând 4 pacienți cu vârsta de peste 75 de ani, ASC a crescut cu aproximativ 30 % și respectiv 50 % comparativ cu bărbații tineri. Aceasta se datorează parțial greutății corporale reduse. Diferența de greutate corporală standardizată este 26 % și respectiv 23 %. De asemenea, a fost observată o variabilitate crescută la expunere. Clearance-ul renal al lacosamidei a fost doar ușor diminuat la pacienții vârstnici din acest studiu. În general, o reducere a dozei nu se consideră a fi necesară cu excepția cazului când este indicată datorită insuficienței renale (vezi pct. 4.2).

## *Copii și adolescenți*

Profilul farmacocineticii pediatrice al lacosamidei a fost stabilit într-o analiză farmacocinetică populațională cu ajutorul datelor despre concentrația plasmatică dispersată obținută în șase studii clinice randomizate, controlate cu placebo și cinci studii deschise la 1 655 de adulți, copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta cuprinsă între o lună și 17 ani. Trei dintre aceste studii au fost realizate la adulți, 7 la copii și adolescenți și unul la o populație mixtă. Dozele de lacosamidă administrate au fost cuprinse între 2 și 17,8 mg/kg/zi într-o administrare de două ori pe zi, fără a se depăși 600 mg/zi.

Clearance-ul plasmatic uzual a fost estimat la 0,46 l/oră, 0,81 l/oră, 1,03 l/oră și 1,34 l/oră pentru copiii cu greutatea de 10 kg, 20 kg, 30 kg și, respectiv, 50 kg. Prin comparație, clearance-ul plasmatic a fost estimat la 1,74 l/oră la adulți (70 kg greutate corporală).

Analiza de farmacocinetică populațională utilizând probe farmacocinetice obținute printr-o recoltare restrânsă în studiul CTCPG a arătat o expunere similară la pacienții cu CTCPG și pacienții cu crize parțiale.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de toxicitate, concentrațiile plasmatică ale lacosamidei obținute au fost similare sau doar puțin mai mari comparativ cu cele observate la pacienți, ceea ce determină un prag scăzut pentru expunerea la om.

Un studiu de siguranță farmacologică cu lacosamidă administrată intravenos, la câinii anesteziați, a arătat o creștere a intervalului PR și a duratei complexului QRS și scăderea tensiunii arteriale cel mai probabil datorită acțiunii inhibitorii cardiace. Aceste modificări tranzitorii au debutat în același interval de concentrații ca după administrarea dozei maxime recomandate. La câinii anesteziați și maimuțele *Cynomolgus*, la doze administrate intravenos de 15-60 mg/Kg, a fost observată încetinirea conducerii atrio-ventriculare, bloc atrio-ventricular și disociere atrio-ventriculară.

În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani au fost observate modificări hepatice ușoare reversibile, începând la aproximativ 3 ori de la expunerea clinică. Aceste modificări au inclus creșterea masei organului, hipertrofia hepatocitelor, creșteri ale concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice și creșteri ale colesterolului total și trigliceridelor. În afară de hipertrofia hepatocitelor, nu au fost observate alte modificări histopatologice.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și a celei de dezvoltare efectuate pe rozătoare și iepuri, nu au fost observate efecte teratogene, cu excepția creșterii numărului de pui născuți morți sau de decese ale puilor în perioada perinatală și reducerea ușoară a seriilor de pui în viață și a greutății corporale a puilor, care au fost observate la șobolani la doze toxice materne corespunzătoare unui nivel de expunere sistemic similar expunerii clinice așteptate. Atâta timp cât nivele crescute de expunere nu au putut fi testate datorită toxicității, datele sunt insuficiente pentru a caracteriza complet potențialul embrio-fetotoxic și teratogen al lacosamidei.

Studiile efectuate la șobolani au arătat că lacosamida și/sau metaboliții săi străbat ușor bariera placentară.

La șobolani și câinii tineri, tipurile de toxicitate nu diferă calitativ de cele observate la animalele adulte. La șobolani tineri, s-a observat o greutate corporală scăzută la nivelurile de expunere sistemice similare cu expunerea clinică preconizată. La câinii tineri, semnele clinice de SNC tranzitorii și asociate cu doza au început să fie observate la nivelurile de expunere sistemice de sub expunerea clinică preconizată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **63. Perioada de valabilitate**

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore, la temperaturi până la 25 °C și la 2-8 °C, pentru medicamentul amestecat cu solvenții menționați la pct. 6.6 și păstrat în ambalaje din policlorură de vinil (PVC).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la temperaturi între 2 și 8°C, cu excepția situațiilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Un flacon din sticlă tip I, incoloră, închis cu un dop din cauciuc bromobutitic, învelit cu un capac tip sigiliu din aluminiu de culoare portocalie.

Cutii cu 1 flacoane a câte 20 ml, 5 flacoane a câte 20 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A se elimina medicamentul dacă prezintă particule sau modificări de culoare.

Acest medicament este pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Lacosamidă Adroiq soluție perfuzabilă este compatibil din punct de vedere fizic și stabil chimic timp de cel puțin 24 ore atunci când este amestecat cu următorii solvenți și păstrat în ambalaje de PVC, la temperaturi sub 25°C.

Solvenți:

soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

soluție perfuzabilă Ringer lactat.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Extrovis EU Kft.  
Raktarvarosi Ut 9,  
Torokbalint, 2045  
Ungaria

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1732/001  
EU/1/23/1732/002

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 mai 2023

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament puteți găsi la adresa web a Agenției Europene a Medicamentului, <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pharma Pack Hungary Kft.  
Building B, Raktarvarosi Ut 9,  
Torokbalint,  
2045 Ungaria

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PRM trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lacosamidă Adroiq 10 mg/ml soluție perfuzabilă  
lacosamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține lacosamidă 10 mg.  
1 flacon de 20 ml conține lacosamidă 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține clorură de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 flacoane x 20 ml soluție perfuzabilă  
1 flacon x 20 ml soluție perfuzabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă  
Pentru o singură utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Extrovis EU Kft.  
Raktarvarosi Ut 9,  
Torokbalint, 2045  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1732/001  
EU/1/23/1732/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lacosamidă Adroiq 10 mg/ml soluție perfuzabilă  
lacosamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține lacosamidă 10 mg.  
1 flacon de 20 ml conține lacosamidă 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține clorură de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă

200 mg/20 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
**Administrare i.v.**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Extrovis EU Kft.  
Raktarvarosi Ut 9,  
Torokbalint, 2045  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1732/001  
EU/1/23/1732/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospectul: informații pentru pacient**

### **Lacosamidă Adroiq 10 mg/ml soluție perfuzabilă** lacosamidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece el conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă aveți vreo reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Lacosamidă Adroiq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lacosamidă Adroiq
3. Cum se utilizează Lacosamidă Adroiq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lacosamidă Adroiq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Lacosamidă Adroiq și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Lacosamidă Adroiq**

Lacosamida Adroiq conține lacosamidă. Aceasta aparține unui grup de medicamente denumite „medicamente antiepileptice”. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul epilepsiei.

- Vi se administrează acest medicament pentru a scădea numărul de convulsii (crize) pe care le aveți.

##### **Pentru ce se utilizează Lacosamidă Adroiq**

- Lacosamida Adroiq se utilizează:
  - singur sau în asociere cu alte medicamente antiepileptice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mult, pentru a trata un anumit tip de epilepsie caracterizat de apariția unei crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară. În acest tip de epilepsie, convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului dumneavoastră, însă acestea se pot răspândi apoi către zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului dumneavoastră.
  - în asociere cu alte medicamente antiepileptice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, pentru a trata crizele tonico-clonice primar generalizate (crize majore, incluzând pierderea conștienței) la pacienții cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lacosamidă Adroiq**

##### **Nu utilizați Lacosamidă Adroiq**

- dacă sunteți alergic la lacosamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur că sunteți alergic, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

- dacă aveți un anumit tip de problemă a ritmului bătăilor inimii denumită bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei.

Nu utilizați Lacosamidă Adroiq dacă vi se aplică oricare dintre cazurile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

### **Atenționări și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să utilizați Lacosamidă Adroiq dacă:

- aveți gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide. Un număr mic de oameni tratați cu medicamente antiepileptice precum lacosamidă au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți orice astfel de gânduri în orice moment, comunicați-i imediat medicului dumneavoastră.
- aveți o problemă cardiacă și aceasta vă afectează ritmul bătăilor inimii, în special, dacă aveți frecvent bătăi ale inimii lente, rapide sau neregulate (cum ar fi bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială și flutter atrial).
- aveți o boală severă a inimii, cum este insuficiența cardiacă sau ați avut un infarct miocardic.
- amețiți des sau cădeți din picioare. Lacosamidă Adroiq vă poate provoca amețeli, aceasta ar putea crește riscul de lovituri accidentale sau cădere. Aceasta înseamnă că trebuie să aveți grijă până când vă veți obișnui cu efectele acestui medicament.

Dacă vi se aplică oricare dintre cazurile de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte de a utiliza Lacosamidă Adroiq.

Dacă luați Lacosamidă Adroiq, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți un tip nou de criză convulsivă sau în caz de înrăutățire a crizelor existente.

Dacă luați Lacosamidă Adroiq și manifestați simptome de bătăi anormale ale inimii (cum sunt bătăile lente, rapide sau neregulate ale inimii, palpitațiile, lipsa de aer, senzația de amețală, leșinul), solicitați imediat asistență medicală (vezi pct. 4).

### **Copii**

Lacosamida Adroiq nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 2 ani cu epilepsie caracterizată de apariția de crize convulsive parțiale și nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 4 ani cu crize tonico-clonice primar generalizate. Cauza este că încă nu cunoaștem dacă acesta va da rezultate și dacă este sigur pentru copii din acest grup de vârstă.

### **Lacosamidă Adroiq împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente care vă afectează inima - aceasta este din cauză că Lacosamida Adroiq vă poate afecta și inima:

- medicamente pentru tratarea bolilor de inimă:
- medicamente care ar putea prelungi „intervalul PR” – vizibil în momentul scanării inimii (la ECG sau electrocardiogramă), cum sunt medicamentele pentru epilepsie sau durere denumite carbamazepină, lamotrigină sau pregabalină;
- medicamentele folosite pentru a trata anumite tipuri de bătăi neregulate ale inimii sau insuficiența cardiacă.

Dacă vi se aplică oricare dintre cazurile de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte de a utiliza Lacosamida Adroiq.

De asemenea, spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente - aceasta este din cauză că acestea pot crește sau scădea efectul

Lacosamidă AdroiQ asupra organismului dumneavoastră:

- medicamente pentru infecții fungice, cum sunt fluconazol, itraconazol sau ketoconazol;
- medicamente pentru HIV, cum este ritonavir;
- medicamente folosite pentru a trata infecțiile bacteriene, cum sunt claritromicină sau rifampicină;
- medicament din plante folosit pentru a trata anxietatea și depresia denumit sunătoare.

Dacă vi se aplică oricare dintre cazurile de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte de a utiliza Lacosamida AdroiQ.

### **Lacosamidă AdroiQ împreună cu alcool**

Ca măsură de siguranță nu utilizați Lacosamidă AdroiQ în asociere cu băuturi alcoolice.

### **Sarcina și alăptarea**

Femeile cu potențial fertil trebuie să discute cu medicul despre utilizarea metodelor contraceptive.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se recomandă să utilizați Lacosamidă AdroiQ dacă sunteți gravidă, deoarece efectele Lacosamidă AdroiQ asupra sarcinii și asupra fătului nu sunt cunoscute.

Nu se recomandă alăptarea copilului în timpul administrării Lacosamidă AdroiQ, deoarece lacosamida este excretată în laptele matern.

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă; acesta va decide dacă puteți să utilizați sau nu Lacosamidă AdroiQ.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru v-ar putea amplifica convulsiile (crizele). O înrăutățire a bolii îl poate afecta și pe bebelușul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți, nu mergeți pe bicicletă sau motocicletă și nu utilizați unelte sau utilaje dacă știți că acest medicament vă afectează. Cauza este că Lacosamidă AdroiQ s-ar putea să vă provoace amețeli sau să provoace vedere neclară.

### **Lacosamidă AdroiQ conține sodiu**

Acest medicament conține 59,8 mg de sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare flacon. Această cantitate este echivalentă cu 3 % din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

## **3. Cum se utilizează Lacosamidă AdroiQ**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Utilizarea Lacosamidă AdroiQ**

- Terapia cu Lacosamidă AdroiQ poate fi inițiată:
  - prin administrarea unei perfuzii intravenoase (denumită uneori „perfuzie IV”) când medicamentul vă este administrat în venă de către un medic sau o asistentă. Acesta este administrat între 15 și 60 de minute.

- Medicul dumneavoastră va decide câte zile va trebui să faceți perfuzii. În studii s-au administrat perfuzii cu Lacosamidă AdroiQ, de două ori pe zi, pentru o perioadă de până la 5 zile. Pentru un tratament pe termen mai lung, sunt disponibile comprimatele și siropul cu lacosamidă.

Când treceți de la perfuzie la administrarea medicamentului pe cale orală (sau invers), cantitatea totală pe care o luați în fiecare zi și frecvența de administrare rămân la fel.

- Utilizați Lacosamidă AdroiQ de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.
- Încercați să utilizați medicamentul aproximativ la aceeași oră, în fiecare zi.

### **Cât de mult să utilizați**

Mai jos sunt prezentate dozele uzuale recomandate de Lacosamidă AdroiQ pentru diferitele grupe de vârstă și greutate. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză diferită dacă aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul.

### **Adolescenți și copii cu greutatea de 50 kg sau mai mult și adulți**

#### Când utilizați doar Lacosamidă AdroiQ:

- Doza de început obișnuită pentru Lacosamidă AdroiQ este de 50 mg de două ori pe zi.
- De asemenea, tratamentul cu Lacosamidă AdroiQ poate fi început cu o doză de 100 mg de Lacosamidă AdroiQ de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră vă poate crește doza zilnică cu câte 50 mg de două ori pe zi. Aceasta va dura până când ajungeți la o doză de întreținere între 100 mg și 300 mg de două ori pe zi.

#### Când utilizați Lacosamidă AdroiQ cu alte medicamente antiepileptice

- Doza de început obișnuită pentru Lacosamidă AdroiQ este de 50 mg de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră vă poate crește doza zilnică cu câte 50 mg de două ori pe zi. Aceasta va dura până când veți ajunge la o doză de întreținere cuprinsă între 100 mg și 200 mg de două ori pe zi.
- Dacă aveți o greutate de 50 kg sau mai mult, medicul dumneavoastră poate decide începerea tratamentului cu Lacosamidă AdroiQ cu o doză unică de încărcare de 200 mg. Ulterior, după 12 ore, vi se poate administra doza de întreținere.

### **Copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 50 kg**

- *În tratamentul crizelor cu debut parțial:* rețineți că Lacosamidă AdroiQ nu este recomandat pentru copii cu vârsta sub 2 ani.
- *În tratamentul crizelor tonico-clonice primare generalizate:* rețineți că Lacosamidă AdroiQ nu este recomandat pentru copii cu vârsta sub 4 ani.

#### Când utilizați doar Lacosamidă AdroiQ

- Medicul dumneavoastră va stabili doza de Lacosamidă AdroiQ pe baza greutății dumneavoastră.
- Doza de început obișnuită pentru Lacosamidă AdroiQ este de 1 mg (0,1 ml), pentru fiecare kilogram (kg) din greutate, de două ori pe zi.
- Ulterior, în fiecare săptămână, medicul dumneavoastră poate să vă crească doza cu câte 1 mg (0,1 ml) pentru fiecare kg din greutate, doza fiind administrată de două ori pe zi. Aceasta va dura până când veți ajunge la o doză de întreținere.
- Schemele terapeutice, inclusiv doza maximă recomandată, sunt prezentate mai jos. Acestea sunt doar în scop informativ. Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră:

Medicamentul trebuie administrat de două ori pe zi la copiii cu vârsta începând cu 2 ani, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 40 kg

| Greutate | Săptămâna 1<br>Doza pentru<br>inițierea<br>tratamentului<br>0,1 ml/kg | Săptămâna 2<br>0,2 ml/kg | Săptămâna 3<br>0,3 ml/kg | Săptămâna 4<br>0,4 ml/kg | Săptămâna 5<br>0,5 ml/kg | Săptămâna 6<br>Doza maximă<br>recomandată:<br>0,6 ml/kg |
|----------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| 10 kg    | 1 ml                                                                  | 2 ml                     | 3 ml                     | 4 ml                     | 5 ml                     | 6 ml                                                    |
| 15 kg    | 1,5 ml                                                                | 3 ml                     | 4,5 ml                   | 6 ml                     | 7,5 ml                   | 9 ml                                                    |
| 20 kg    | 2 ml                                                                  | 4 ml                     | 6 ml                     | 8 ml                     | 10 ml                    | 12 ml                                                   |
| 25 kg    | 2,5 ml                                                                | 5 ml                     | 7,5 ml                   | 10 ml                    | 12,5 ml                  | 15 ml                                                   |
| 30 kg    | 3 ml                                                                  | 6 ml                     | 9 ml                     | 12 ml                    | 15 ml                    | 18 ml                                                   |
| 35 kg    | 3,5 ml                                                                | 7 ml                     | 10,5 ml                  | 14 ml                    | 17,5 ml                  | 21 ml                                                   |

Medicamentul trebuie administrat de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 40 kg și 50 kg:

| Greutate | Săptămâna 1<br>Doza pentru<br>inițierea<br>tratamentului:<br>0,1 ml/kg | Săptămâna 2<br>0,2 ml/kg | Săptămâna 3<br>0,3 ml/kg | Săptămâna 4<br>0,4 ml/kg | Săptămâna 5<br>Doza maximă<br>recomandată:<br>0,5 ml/kg |
|----------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| 40 kg    | 4 ml                                                                   | 8 ml                     | 12 ml                    | 16 ml                    | 20 ml                                                   |
| 45 kg    | 4,5 ml                                                                 | 9 ml                     | 13,5 ml                  | 18 ml                    | 22,5 ml                                                 |

#### Când utilizați Lacosamidă AdroiQ cu alte medicamente antiepileptice

- Medicul dumneavoastră va stabili doza de Lacosamidă AdroiQ pe baza greutății dumneavoastră.
- Pentru copiii și adolescenții cu o greutate cuprinsă între 10 kg și 50 kg, doza de început obișnuită pentru Lacosamidă AdroiQ este de 1 mg (0,1 ml), pentru fiecare kilogram (kg) din greutate, de două ori pe zi.
- Ulterior, în fiecare săptămână, medicul dumneavoastră poate să vă crească doza cu câte 1 mg (0,1 ml) pentru fiecare kg din greutate, doza fiind administrată de două ori pe zi. Aceasta va dura până când veți ajunge la o doză de întreținere.
- Schemele terapeutice, inclusiv doza maximă recomandată, sunt prezentate mai jos. Acestea sunt doar în scop informativ. Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră:

Medicamentul trebuie administrat de două ori pe zi la copiii cu vârsta începând cu 2 ani, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 20 kg

| Greutate | Săptămâna 1<br>Doza pentru<br>inițierea<br>tratamentului:<br>0,1 ml/kg | Săptămâna 2<br>0,2 ml/kg | Săptămâna 3<br>0,3 ml/kg | Săptămâna 4<br>0,4 ml/kg | Săptămâna 5<br>0,5 ml/kg | Săptămâna 6<br>Doza maximă<br>recomandată:<br>0,6 ml/kg |
|----------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| 10 kg    | 1 ml                                                                   | 2 ml                     | 3 ml                     | 4 ml                     | 5 ml                     | 6 ml                                                    |
| 15 kg    | 1,5 ml                                                                 | 3 ml                     | 4,5 ml                   | 6 ml                     | 7,5 ml                   | 9 ml                                                    |

Medicamentul trebuie administrat de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 20 kg și 30 kg:

| Greutate | Săptămâna 1<br>Doza pentru<br>inițierea | Săptămâna 2<br>0,2 ml/kg | Săptămâna 3<br>0,3 ml/kg | Săptămâna 4<br>0,4 ml/kg | Săptămâna 5<br>Doza maximă |
|----------|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
|----------|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|

|       |                                          |      |        |       |                                        |
|-------|------------------------------------------|------|--------|-------|----------------------------------------|
|       | <b>tratamentul<br/>ui:<br/>0,1 ml/kg</b> |      |        |       | <b>recomandat<br/>ă:<br/>0,5 ml/kg</b> |
| 20 kg | 2 ml                                     | 4 ml | 6 ml   | 8 ml  | 10 ml                                  |
| 25 kg | 2,5 ml                                   | 5 ml | 7,5 ml | 10 ml | 12,5 ml                                |

Medicamentul trebuie administrat de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg

| <b>Greutate</b> | <b>Săptămâna 1<br/>Doza pentru<br/>inițierea<br/>tratamentului:<br/>0,1 ml/kg</b> | <b>Săptămâna 2<br/>0,2 ml/kg</b> | <b>Săptămâna 3<br/>0,3 ml/kg</b> | <b>Săptămâna 4<br/>Doza maximă<br/>recomandată:<br/>0,4 ml/kg</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 30 kg           | 3 ml                                                                              | 6 ml                             | 9 ml                             | 12 ml                                                             |
| 35 kg           | 3,5 ml                                                                            | 7 ml                             | 10,5 ml                          | 14 ml                                                             |
| 40 kg           | 4 ml                                                                              | 8 ml                             | 12 ml                            | 16 ml                                                             |
| 45 kg           | 4,5 ml                                                                            | 9 ml                             | 13,5 ml                          | 18 ml                                                             |

#### **Dacă încetați să luați Lacosamidă Adroiq**

Dacă medicul dumneavoastră decide să vă oprească tratamentul cu Lacosamidă Adroiq, acesta vă va reduce doza treptat, pentru a preveni reapariția epilepsiei sau agravarea acesteia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos, cum sunt amețelile, pot fi mai intense după administrarea dozei unice de încărcare.

#### **Discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră dacă aveți una dintre următoarele:**

**Reacții adverse foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Dureri de cap;
- Greață sau vărsături;
- Vedere dublă (diplopie).

**Reacții adverse frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Spasme scurte ale unui mușchi sau grup de mușchi (crize mioclonice);
- Dificultăți de coordonare a mișcărilor sau de mers;
- Probleme în menținerea echilibrului, tremurături (tremor), furnicături (parestezii) sau spasme musculare, cădere cu ușurință și învinețire;
- Probleme cu memoria, în gândire sau în găsirea cuvintelor, confuzie;
- Mișcări rapide și incontrolabile ale ochilor (nistagmus), vedere neclară;
- Senzația că „se învârt toate în jurul tău” (vertij), senzație de ebrietate;
- Stare de rău (vărsături), uscăciune a gurii, constipație, indigestie, gaze excesive în stomac sau în intestin, diaree;
- Scăderea sensibilității pe piele, dificultăți în articularea cuvintelor, tulburare de atenție;
- Senzație de zgomote în ureche, cum ar fi bâzâit, țuit sau șuierat;

- Iritabilitate, dificultate la adormire, depresie;
- Oboseală sau slăbiciune (astenie)
- Mâncărime, urticarie

**Reacții adverse mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Scădere a frecvenței bătăilor inimii, palpitații, puls neregulat sau alte schimbări în activitatea electrică a inimii dumneavoastră (tulburare de conducere);
- Stare exagerată de bine, vederea și/sau auzirea unor lucruri care nu sunt reale;
- Reacții alergice la administrarea medicamentului, urticarie
- Testele de sânge pot indica funcție hepatică anormală, afectare hepatică;
- Gânduri de vătămare sau sinucidere sau încercare de suicid; informați-l imediat pe medicul dumneavoastră;
- Stare de supărare sau agitație;
- Gândire anormală sau pierdere a contactului cu realitatea
- Reacții alergice grave care provoacă umflare a feței, gâtului, mâinilor, picioarelor, gleznelor sau a gambelor
- Leșin;
- Mișcări involuntare anormale (diskinezie).

**Cu frecvență necunoscută:** frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Bătăi rapide anormale ale inimii (tahiaritmie ventriculară);
- Durere în gât, temperatură crescută și faceți mai multe infecții decât de obicei. Testele de sânge pot indica o scădere severă a numărului unor anumite celule albe din sânge (agranulocitoză);
- Reacție pe piele gravă care poate include temperatură crescută și alte simptome asemănătoare gripei, o erupție pe față, erupții pe piele extinse, ganglioni inflamați (ganglioni limfatici măriți). Testele de sânge pot indica niveluri crescute ale enzimelor ficatului și ale numărului unui tip de leucocite (eozinofilie);
- O erupție generalizată cu vezicule și descuamarea pielii, mai ales în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii pe mai mult de 30 % din suprafața corpului (necroliză epidermică toxică);
- Convulsii.

#### **Reacții adverse suplimentare în momentul administrării sub forma unei perfuzii intravenoase**

Pot exista reacții adverse locale:

**Reacții adverse frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere sau disconfort sau iritație la locul injecției

**Reacții adverse mai puțin frecvente:** pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

- Roșeață la locul injecției

#### **Reacții adverse suplimentare la copii**

Reacțiile adverse suplimentare la copii au fost febră (pirexie), secreții nazale (rinofaringită), durere în gât (faringită), consum alimentar mai scăzut decât de obicei (poftă de mâncare scăzută), modificări de comportament, comportamente neobișnuite (comportament anormal) și lipsă de energie (letargie). Senzația de adormire (somnolență) reprezintă o reacție adversă foarte frecventă la copii și poate afecta mai mult de 1 din 10 copii.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Lacosamida AdroiQ**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Fiecare flacon de Lacosamidă AdroiQ soluție perfuzabilă trebuie utilizat o singură dată (pentru o singură utilizare). Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu conține particule și nu prezintă modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Lacosamidă AdroiQ**

- Substanța activă este lacosamidă.  
1 ml Lacosamidă AdroiQ soluție perfuzabilă conține lacosamidă 10 mg.  
Un flacon conține 20 ml Lacosamidă AdroiQ soluție perfuzabilă echivalent cu lacosamidă 200 mg.
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.
- Vezi pct. 2 „Acest medicament conține 59,8 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare flacon.”

### **Cum arată Lacosamidă AdroiQ și conținutul ambalajului**

- Lacosamida AdroiQ soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră.  
Lacosamidă AdroiQ soluție perfuzabilă este disponibil în cutii cu 1 sau 5 flacoane.  
Fiecare flacon conține 20 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Extrovis EU Kft.  
Raktarvarosi Ut 9,  
Torokbalint, 2045  
Ungaria

## **Fabricantul**

Pharma Pack Hungary Kft.  
Building B, Raktarvarosi Ut 9,  
Torokbalint,  
2045 Ungaria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Extrovis EU Kft.  
Tél/Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **България**

Extrovis EU Kft.  
Тел.: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Česká republika**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Danmark**

Mashal Healthcare A/S  
Tlf: +45 71 86 37 68  
[faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com](mailto:faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com)

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
[PV-Germany@zentiva.com](mailto:PV-Germany@zentiva.com)

### **Eesti**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Ελλάδα**

Extrovis EU Kft.  
Τηλ: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **España**

Zentiva Spain S.L.U.  
Tel: +34 671 365 828  
[PV-Spain@zentiva.com](mailto:PV-Spain@zentiva.com)

### **France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
[PV-France@zentiva.com](mailto:PV-France@zentiva.com)

### **Lietuva**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Extrovis EU Kft.  
Tél/Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Magyarország**

Extrovis EU Kft.  
Tel.: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Malta**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Nederland**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Norge**

Mashal Healthcare A/S  
Tlf: +45 71 86 37 68  
[faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com](mailto:faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com)

### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
[PV-Austria@zentiva.com](mailto:PV-Austria@zentiva.com)

### **Polska**

Extrovis EU Kft.  
Tel.: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

### **Portugal**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Hrvatska**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Ireland**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Ísland**

Extrovis EU Kft.  
Sími: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 800081631  
[PV-Italy@zentiva.com](mailto:PV-Italy@zentiva.com)

**Κύπρος**

Extrovis EU Kft.  
Τηλ: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Latvija**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**România**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Slovenija**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Slovenská republika**

Extrovis EU Kft.  
Tel: +41 41 740 1120  
[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Suomi/Finland**

Mashal Healthcare A/S  
Puh/Tel: +45 71 86 37 68  
[faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com](mailto:faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com)

**Sverige**

Mashal Healthcare A/S  
Tel: +45 71 86 37 68  
[faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com](mailto:faiza.siddiqui@mashal-healthcare.com)

**Acest prospect a fost aprobat în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Următoarea informație este prezentată doar pentru medici și personalul medical**

Fiecare flacon de Lacosamidă AdroiQ soluție perfuzabilă trebuie să fie utilizat numai o singură dată (pentru o singură utilizare). Orice soluție neutilizată trebuie să fie aruncată (vezi pct. 3).

Lacosamida AdroiQ soluție perfuzabilă poate fi administrat fără diluare ulterioară sau poate fi diluat cu următoarele soluții: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție Ringer lactat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, decât în cazul în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de până la 25 °C și la 2-8 °C, pentru medicamentul amestecat cu acești solvenți și păstrat în pungi din policlorură de vinil (PVC).