

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LACOSAMIDE STRAGEN 10 mg/mL, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution pour perfusion contient 10 mg de lacosamide.

Chaque flacon de 10 mL de solution pour perfusion contient 100 mg de lacosamide.

Chaque ampoule de 20 mL de solution pour perfusion contient 200 mg de lacosamide.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque mL de solution pour perfusion contient 3,0 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution transparente incolore

pH : 4,25

Osmolarité : 275 à 320 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LACOSAMIDE STRAGEN 10 mg/mL, solution pour perfusion est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.

LACOSAMIDE STRAGEN est indiqué en association :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médecin doit prescrire la formulation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids et de la dose.

Le traitement par lacosamide peut être initié par voie orale (comprimés ou sirop) ou par administration intraveineuse (solution pour perfusion). La solution pour perfusion représente une alternative chez les patients pour lesquels l'administration orale est temporairement impossible. La durée totale du traitement par lacosamide en intraveineuse dépend de l'appréciation du médecin traitant, l'expérience acquise durant les études cliniques avec deux perfusions de lacosamide par jour va jusqu'à cinq jours. Il est possible de passer directement de la voie orale à la voie intraveineuse ou inversement, sans ajustement posologique. La dose quotidienne totale et l'administration deux fois par jour doivent être maintenues.

Les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque, traités en association avec des médicaments allongeant l'espace PR, ou ayant une cardiopathie sévère (ex.: antécédents d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) doivent être suivis attentivement lorsque la dose de lacosamide est supérieure à 400 mg /jour. (Voir Méthode d'administration ci-dessous et section 4.4).

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

La posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans est résumée dans le tableau qui suit.

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

Enfants à partir de 2 ans et adolescents pesant moins de 50 kg*		
Dose initiale	Titration (paliers progressifs)	Dose maximale recommandée
Monothérapie et traitement en association : 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)	1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) à intervalles hebdomadaires	Monothérapie : - jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 10 kg à < 40 kg - jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 40 kg à < 50 kg
		Traitement en association : - jusqu'à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 10 kg à < 20 kg - jusqu'à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 20 kg à < 30 kg - jusqu'à 4 mg/kg deux fois par jour (8 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 30 kg à < 50 kg
<small>* Les enfants de moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec Lacosamide 10 mg/mL, sirop</small>		

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

Monothérapie (dans le traitement des crises partielles)

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

Le traitement peut également être commencé à la dose de 100 mg de lacosamide deux fois par jour (200 mg/jour), en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de réduire le nombre de crises *versus* les effets indésirables potentiels.

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

Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour) et ayant besoin d'un médicament antiépileptique supplémentaire, suivre la posologie recommandée en association ci-dessous.

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

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

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour).

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

La dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Monothérapie (dans le traitement de crises partielles)

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour), qui sera augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine.

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

Les tableaux ci-dessous donnent des exemples de volume de solution pour perfusion par administration en fonction de la dose prescrite et du poids corporel. Le volume précis de solution pour perfusion doit être calculé d'après le poids corporel exact de l'enfant.

Doses de monothérapie dans le traitement des crises partielles **à prendre deux fois par jour** pour les enfants à partir de 2 ans **pesant de 10 kg à moins de 40 kg**

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose maximale recommandée
Poids	Volume administré					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17,5 mL (175 mg)	21 mL (210 mg)

Doses de monothérapie dans le traitement des crises partielles **à prendre deux fois par jour** pour les enfants et adolescents **pesant de 40 kg à moins de 50 kg**⁽¹⁾

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
Poids	Volume administré				
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22,5 mL (225 mg)

(¹) La posologie des adolescents de plus de 50 kg est la même que pour les adultes.

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

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour), qui sera augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine.

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

Les tableaux ci-dessous donnent des exemples de volume de solution pour perfusion par administration en fonction de la dose prescrite et du poids corporel. Le volume précis de solution pour perfusion doit être calculé d'après le poids corporel exact de l'enfant.

Doses du traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour les enfants à partir de 2 ans **pesant de 10 kg à moins de 20 kg**

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose maximale recommandée
Poids	Volume administré					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)

Doses du traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour les enfants et adolescents **pesant de 20 kg à moins de 30 kg**

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
Poids	Volume administré				
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)

Doses du traitement en association à prendre deux fois par jour pour les enfants et adolescents pesant de 30 kg à moins de 50 kg

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg) Dose maximale recommandée
Poids	Volume administré			
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)

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

Chez les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et les adultes, le traitement par le lacosamide peut aussi être commencé par une dose de charge unique de 200 mg, suivie environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). Les ajustements de dose ultérieurs doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme indiqué ci-dessus. Une dose de charge peut être instaurée si le médecin souhaite obtenir rapidement la concentration plasmatique à l'état d'équilibre de lacosamide et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible augmentation de l'incidence d'arythmies cardiaques graves et des effets indésirables affectant le système nerveux central (voir rubrique 4.8). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée en situation aiguë comme l'état de mal épileptique.

Arrêt du traitement

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

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

Populations spéciales

Patients âgés (plus de 65 ans)

Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Chez les patients âgés, une diminution de la clairance rénale liée à l'âge associée à une augmentation des niveaux d'ASC doit être prise en compte (voir le paragraphe "Insuffisance rénale" ci-dessous et rubrique 5.2). Les données cliniques chez les patients épileptiques âgés sont limitées, en particulier à des doses supérieures à 400 mg/jour (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($Cl_{CR} > 30$ mL/min). Chez les patients pédiatriques d'au moins 50 kg et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec prudence.

Chez les patients pédiatriques d'au moins 50 kg et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 30$ mL/min) ou présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg/jour est recommandée et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, utiliser une dose initiale de 100 mg, suivie par une posologie de 50 mg deux fois par jour la première semaine. Chez les patients pédiatriques de moins

de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 30$ mL/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée. Chez tous les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée immédiatement après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients avec insuffisance rénale terminale doit être mené avec prudence en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite (sans activité pharmacologique identifiée).

Insuffisance hépatique

La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients pédiatriques d'au moins 50 kg et chez les patients adultes avec insuffisance hépatique légère à modérée.

La titration posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Chez les adolescents et adultes pesant au moins 50 kg, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Compte-tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques de moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne doit être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus l'emportent sur les risques potentiels. La dose peut nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Population pédiatrique

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

Dose de charge

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

La solution pour perfusion doit être perfusée sur une durée de 15 à 60 minutes deux fois par jour. Pour l'administration d'une dose > 200 mg par perfusion (par ex. > 400 mg/jour), il est préférable d'utiliser une durée de perfusion d'au moins 30 minutes.

LACOSAMIDE STRAGEN 10 mg/mL, solution pour perfusion peut être administré par voie intraveineuse sans dilution, ou peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %) ou une solution injectable de lactate de Ringer.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du deuxième ou du troisième degré.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

Des cas d'idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le lacosamide. Les patients doivent donc être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin si des signes d'idées ou comportements suicidaires surviennent (voir rubrique 4.8).

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

Des allongements de l'intervalle PR liés à la dose ont été observés dans des études cliniques avec le lacosamide. Le lacosamide doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des arythmies sous-jacentes, comme des patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque ou une cardiopathie), par exemple : ischémie myocardique/infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, cardiopathie structurelle ou canalopathies sodiques cardiaques), ou des patients traités par des médicaments qui affectent la conduction cardiaque, notamment les médicaments antiarythmiques et antiépileptiques bloquant les canaux sodiques (voir rubrique 4.5), ainsi que chez les patients âgés. Chez ces patients, un ECG doit être envisagé avant une augmentation de dose de lacosamide supérieure à 400 mg/jour et quand la titration de lacosamide a atteint l'état d'équilibre.

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo sur des patients épileptiques, aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté ; cependant, des cas ont été rapportés dans les études en ouvert sur l'épilepsie et dans le cadre de la pharmacovigilance

Depuis la commercialisation, des cas de blocs AV (notamment des blocs AV du second degré ou supérieur) ont été rapportés. Chez des patients atteints d'arythmie, des cas de tachyarythmie ventriculaire ont été rapportés. Dans de rares cas, ces événements ont entraîné une asystole, un arrêt cardiaque et le décès de patients présentant une arythmie sous-jacente.

Les patients doivent être informés des d'arythmie cardiaque (par exemple pouls lent, rapide ou irrégulier, palpitations, essoufflement, sensation d'étourdissement et évanouissement). Il faut recommander aux patients de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition de ces symptômes.

Vertiges

Le traitement par le lacosamide a été associé à des vertiges qui peuvent augmenter le risque de blessure accidentelle ou de chute. Il faut donc demander aux patients d'être prudents aussi longtemps qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets potentiels du médicament (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient 30 mg de sodium par flacon ou 60 mg de sodium par ampoule, l'équivalent de respectivement 1,5 % ou 3 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS, c'est-à-dire 2 g de sodium pour un adulte.

Nouvelle survenue ou aggravation potentielle de crises myocloniques

De nouvelles survenues ou aggravations de crises myocloniques ont été rapportées chez l'adulte et les patients pédiatriques présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP), en particulier pendant la période de titration. Chez les patients présentant plus d'un type de crises, le bénéfice observé pour le contrôle d'un type de crise doit être pondéré par toute aggravation observée d'un autre type de crise.

Aggravation électro-clinique potentielle en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques présentant des syndromes épileptiques avec des crises partielles et généralisées coexistantes n'ont pas été déterminées.

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

Le lacosamide doit être administré avec prudence chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'intervalle PR (notamment les médicaments antiépileptiques bloquant les canaux sodiques) et chez les patients traités par des antiarythmiques I. Toutefois les analyses de sous-groupes au cours des essais cliniques n'ont cependant pas identifié d'augmentation de l'intervalle PR chez les patients lors d'administration concomitante de carbamazépine ou de lamotrigine.

Données *in vitro*

Les données suggèrent généralement que le lacosamide a un faible potentiel d'interaction. Les études *in vitro* montrent une absence d'induction des enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C9, et une absence d'inhibition des enzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2E1 par le lacosamide aux concentrations plasmatiques observées dans les études cliniques. Une étude *in vitro* a montré que le lacosamide n'est pas transporté par la glycoprotéine P dans l'intestin. Les

données *in vitro* montrent que les enzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl.

Données *in vivo*

Le lacosamide n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur cliniquement significatif sur les enzymes CYP2C19 et CYP3A4. À la posologie de 200 mg 2 fois par jour, le lacosamide ne modifiait pas l'ASC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4), mais la C_{max} du midazolam était légèrement augmentée (30 %). À la posologie de 300 mg 2 fois par jour, le lacosamide ne modifiait pas la pharmacocinétique de l'oméprazole (métabolisé par les enzymes CYP2C19 et CYP3A4).

L'oméprazole (à la posologie de 40 mg 1 fois par jour), un inhibiteur du CYP2C19, n'entraînait pas d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au lacosamide. Il est donc peu probable que les inhibiteurs modérés du CYP2C19 affectent de manière cliniquement significative l'exposition systémique au lacosamide.

La prudence est recommandée en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9 (par ex. fluconazole) et du CYP3A4 (par ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine) susceptibles d'entraîner une augmentation de l'exposition systémique au lacosamide. De telles interactions n'ont pas été établies *in vivo* mais sont possibles sur la base des données *in vitro*.

Des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire modérément l'exposition systémique du lacosamide. L'instauration ou l'arrêt d'un traitement par ces inducteurs enzymatiques doit être effectué avec prudence.

Médicaments antiépileptiques

Dans les études d'interaction médicamenteuse, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques de lacosamide n'étaient pas affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différentes classes d'âge ont montré qu'un traitement concomitant avec d'autres antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à diverses posologies) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 % chez les adultes et de 17 % chez les patients pédiatriques.

Contraceptifs oraux

Dans une étude d'interaction, il n'a été observé aucune interaction cliniquement significative entre le lacosamide et les contraceptifs oraux, éthinyloestradiol et lévonorgestrel. Les concentrations de progestérone n'étaient pas affectées lors de la co-administration de ces médicaments.

Autres

Les études d'interactions médicamenteuses ont montré que le lacosamide n'affecte pas la pharmacocinétique de la digoxine. Il n'y avait aucune interaction cliniquement significative entre le lacosamide et la metformine.

La co-administration de warfarine avec le lacosamide n'entraînait pas de modification cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine.

Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique sur l'interaction entre le lacosamide et l'alcool ne soit disponible, un effet pharmacodynamique ne peut être exclu.

La liaison du lacosamide aux protéines est faible, inférieure à 15 %. Les interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments par compétition au niveau des sites de liaison aux protéines sont donc considérées comme peu probables.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

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

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Pour tous les antiépileptiques, il a été montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été notée lors de polythérapie ; les rôles respectifs du traitement et/ou de la maladie n'ont cependant pas été élucidés.

En outre, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, dans la mesure où l'aggravation de la maladie serait préjudiciable pour la mère comme pour le fœtus.

Risques liés au lacosamide

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte. Les études sur l'animal n'ont pas indiqué d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu.

Le lacosamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de claire nécessité (quand le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). L'utilisation de ce médicament doit être soigneusement réévaluée si la patiente envisage une grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction des mâles et des femelles aux doses induisant une exposition plasmatique (ASC) jusqu'à environ 2 fois celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée (DMRH).

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

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

Il est donc recommandé aux patients de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets du lacosamide sur la capacité à effectuer des activités.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Sur base de l'analyse regroupée des études cliniques contrôlées *versus* placebo, en association, ayant porté sur 1308 patients atteints d'épilepsie partielle, un total de 61,9 % des patients randomisés dans le groupe lacosamide et 35,2 % des patients randomisés dans le groupe placebo ont rapporté au moins un effet indésirable.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) pendant le traitement par lacosamide étaient les suivants : vertiges, céphalées, nausées et diplopie. Ils étaient généralement d'intensité légère à modérée. Certains étaient dose-dépendants et pouvaient être soulagés en réduisant la posologie. L'incidence et la sévérité des réactions indésirables affectant le système nerveux central (SNC) et le tractus gastro-intestinal diminuaient généralement au cours du temps.

Dans toutes ces études cliniques contrôlées, le taux d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables était de 12,2 % chez les patients randomisés dans le groupe lacosamide et de 1,6 % chez les patients randomisés dans le groupe placebo. L'effet indésirable ayant entraîné le plus fréquemment un arrêt du traitement était la survenue de vertiges.

L'incidence des effets indésirables affectant le SNC, comme les vertiges, pourrait être plus importante après l'administration d'une dose de charge.

Sur base de l'analyse des données d'une étude clinique de non-infériorité en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine à libération prolongée (LP), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) avec le lacosamide étaient des céphalées et des vertiges. Le taux

d'arrêt de traitement à cause d'effets indésirables était de 10,6 % chez les patients traités par lacosamide et de 15,6 % chez les patients traités par carbamazépine LP.

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

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous indique les fréquences des effets indésirables rapportées dans les études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Agranulocytose ⁽¹⁾
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽¹⁾	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ^(1,2)
<i>Affections psychiatriques</i>		Dépression État confusionnel Insomnie ⁽¹⁾	Agressivité Agitation ⁽¹⁾ Humeur euphorique ⁽¹⁾ Trouble psychotique ⁽¹⁾ Tentative de suicide ⁽¹⁾ Idées suicidaires ⁽¹⁾ Hallucinations ⁽¹⁾	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensations vertigineuses Céphalées	Crises myocloniques ⁽³⁾ Ataxie Trouble de l'équilibre Trouble de la mémoire Trouble cognitif Somnolence Tremblement Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Trouble de l'attention Paresthésie	Syncope ⁽²⁾ Troubles de la coordination Dyskinésie	Convulsions ⁽⁴⁾
<i>Affections oculaires</i>	Diplopie	Vision trouble		
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertige Acouphènes		
<i>Affections cardiaques</i>			Bloc auriculo-ventriculaire ^(1,2) Bradycardie ^(1,2) Fibrillation auriculaire ^(1,2) Flutter auriculaire ^(1,2)	Tachyarythmie ventriculaire ⁽¹⁾
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Vomissement Constipation Flatulence Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée		
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾ Augmentation des taux des enzymes hépatiques (> 2 x LSN) ⁽¹⁾	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit Éruption cutanée ⁽¹⁾	Angio-œdème ⁽¹⁾ Urticaire ⁽¹⁾	Syndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ⁽¹⁾
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Crampes musculaires		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Trouble de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ivresse Douleur ou gêne au site d'injection ⁽³⁾ Irritation ⁽³⁾	Érythème ⁽³⁾	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		Chute Lacérations cutanées Contusion		
<p>⁽¹⁾ Effets indésirables rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance</p> <p>⁽²⁾ Voir la description d'effets indésirables sélectionnés</p> <p>⁽³⁾ Rapportés dans les études chez les patients présentant des crises GTCP</p> <p>⁽⁴⁾ Événements indésirables locaux associés à l'administration intraveineuse</p>				

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

Dans les études cliniques en association chez les patients épileptiques, l'incidence des blocs AV du premier degré rapportés est peu fréquente : respectivement 0,7 %, 0 %, 0,5 % et 0 % pour 200 mg, 400 mg, 600 mg de lacosamide ou le placebo. Aucun bloc AV du deuxième degré ou plus élevé n'a été observé dans ces études. Cependant, des cas de blocs AV du deuxième et du troisième degré associés au traitement par lacosamide ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans l'étude clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, l'amplitude de l'augmentation de l'intervalle PR était similaire pour le lacosamide et la carbamazépine.

L'incidence des syncopes rapportée dans des études cliniques poolées en association est peu fréquente et aucune différence n'a été observée entre les patients épileptiques traités par lacosamide (n = 944) (0,1 %) et les patients épileptiques traités par le placebo (n = 364) (0,3 %). Dans l'étude clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, des syncopes ont été rapportées chez 7/444 (1,6 %) patients traités par lacosamide et chez 1/442 (0,2 %) patients traités par carbamazépine LP.

Aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté dans les études cliniques à court terme ; cependant, des cas ont été rapportés dans les études cliniques en ouvert et dans le cadre de la pharmacovigilance.

Anomalies biologiques

Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été observées dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo avec le lacosamide chez les patients adultes présentant des crises partielles et qui prenaient 1 à 3 antiépileptiques en association. Une augmentation des ALAT $\geq 3x$ LSN est apparue chez 0,7 % (7/935) des patients traités par lacosamide et 0 % (0/356) des patients sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité avec atteinte multi-viscérale

Des réactions d'hypersensibilité avec atteinte multi-viscérale (également appelées "syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse" (DRESS)) ont été rapportées chez des patients traités par certains antiépileptiques. Ces réactions s'expriment de manière variable, mais sont généralement associées à de la fièvre, une éruption cutanée et une atteinte de différents organes. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité avec atteinte multi-viscérale, l'utilisation de lacosamide doit être arrêtée.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance du lacosamide dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo (255 patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans et 343 patients âgés de 4 ans à moins de 17 ans) et en ouvert (847 patients âgés de 1 mois à \leq 18 ans) en traitement en association, chez des patients pédiatriques présentant des crises partielles a été comparable au profil de tolérance observé chez les adultes. Dans la mesure où les données disponibles chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans sont limitées, le lacosamide n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.

Les effets indésirables supplémentaires observés dans la population pédiatrique étaient la fièvre, la rhinopharyngite, la pharyngite, une diminution de l'appétit, un comportement anormal et une léthargie. La somnolence a été rapportée plus fréquemment dans la population pédiatrique (\geq 1/10) par rapport à la population adulte (\geq 1/100 à $<$ 1/10).

Patients âgés

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes observés après un surdosage accidentel ou intentionnel en lacosamide sont principalement associés au SNC et à l'appareil digestif.

- La nature des effets indésirables observés chez les patients exposés à des doses supérieures à 400 mg et jusqu'à 800 mg n'est pas cliniquement différente de celle observée chez les patients recevant les doses recommandées de lacosamide.
- Les réactions rapportées après une prise de plus de 800 mg sont les suivantes : vertiges, nausées, vomissements, convulsions (crises généralisées tonico-cloniques, état de mal épileptique). Des troubles de la conduction cardiaque, un choc et un coma ont également été observés. Des issues fatales ont été rapportées chez des patients ayant pris une surdose unique de plusieurs grammes de lacosamide.

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Le mécanisme d'action précis par lequel le lacosamide exerce son effet antiépileptique chez l'humain n'est pas complètement élucidé.

Des études électrophysiologiques *in vitro* ont montré que le lacosamide entraîne de manière sélective une inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Effets pharmacodynamiques

Le lacosamide a induit dans une large variété de modèles animaux une protection contre les crises partielles et les crises généralisées primaires, et a retardé le développement d'une épilepsie par stimulation électrique (kindling).

Dans les études non cliniques, le lacosamide associé au lévétiracétam, à la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine présentait des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs.

Efficacité et sécurité clinique (crises partielles)

Population adulte

Monothérapie

L'efficacité du lacosamide en monothérapie a été établie dans une étude comparative en double aveugle en groupes parallèles de non-infériorité à la carbamazépine LP chez 886 patients âgés de 16 ans ou plus, présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient présenter des crises partielles non provoquées, avec ou sans généralisation secondaire. Les patients étaient randomisés dans les groupes carbamazépine LP ou lacosamide en comprimés, dans un rapport de 1:1.

La dose, basée sur la dose-réponse, était de 400 à 1200 mg/jour pour la carbamazépine LP et de 200 à 600 mg/jour pour le lacosamide. La durée du traitement allait jusqu'à 121 semaines, en fonction de la réponse.

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

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

Conversion à une monothérapie

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

Traitement en association

L'efficacité du lacosamide comme traitement en association aux doses recommandées (200 mg/jour, 400 mg/jour) a été établie dans trois études cliniques multicentriques, randomisées et contrôlées contre

placebo sur une période d'entretien de 12 semaines. Dans les études contrôlées sur le traitement en association, la posologie de 600 mg/jour de lacosamide était également efficace ; malgré une efficacité similaire à celle de la posologie de 400 mg/jour, les patients étaient moins susceptibles de tolérer cette posologie à cause d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et du tractus gastro-intestinal. La posologie de 600 mg/jour n'est donc pas recommandée. La dose maximale recommandée est de 400 mg/jour.

Ces études, ayant porté sur 1308 patients présentant une épilepsie partielle depuis 23 ans en moyenne, étaient conçues pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide administré en association avec 1 à 3 antiépileptiques chez des patients présentant des crises partielles non contrôlées, avec ou sans généralisation secondaire. Dans l'ensemble, la proportion de sujets présentant une réduction de 50 % de la fréquence des crises était de 23 %, 34 % et 40 % respectivement pour le placebo et le lacosamide aux doses de 200 mg/jour et 400 mg/jour.

La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi d'une dose de charge unique de lacosamide en intraveineuse ont été déterminées dans une étude multicentrique en ouvert, conçue pour évaluer la sécurité et la tolérance d'une instauration rapide du lacosamide par administration intraveineuse d'une dose de charge unique (notamment 200 mg) suivie d'une administration orale biquotidienne (équivalente à la dose intraveineuse), dans le traitement en association des crises partielles chez des sujets adultes de 16 à 60 ans.

Population pédiatrique

Les crises partielles présentent une expression physiopathologique et clinique similaire chez les enfants à partir de 2 ans et chez les adultes. L'efficacité du lacosamide chez les enfants âgés de 2 ans a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue dans la mesure où les adaptations de dose à la population pédiatrique sont établies (voir rubrique 4.2) et la tolérance a été démontrée (voir rubrique 4.8).

L'efficacité, étayée par le principe d'extrapolation mentionné ci-dessus, a été confirmée par une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo. L'étude se composait d'une période initiale avant traitement de 8 semaines, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 semaines. Les patients qui ont été randomisés pour recevoir le lacosamide (n = 171) ou le placebo (n = 172) devaient remplir les critères d'inclusion suivants : être traités à dose stable par un voire jusqu'à 3 médicaments antiépileptiques au plus, avoir continué à présenter au moins 2 crises partielles au cours des 4 semaines précédant la période initiale avant traitement, avec un intervalle sans crise n'excédant pas plus de 21 jours au cours de la période de 8 semaines précédant l'admission à la période initiale avant traitement.

La posologie a été initiée à une dose de 2 mg/kg/jour en 2 prises chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 100 mg/jour en 2 prises chez les sujets pesant 50 kg ou plus. Au cours de la période d'ajustement posologique, les doses de lacosamide ont été ajustées par paliers de 1 ou 2 mg/kg/jour chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 50 ou 100 mg/jour chez les sujets pesant 50 kg ou plus, par intervalles d'une semaine permettant d'atteindre l'intervalle de dose cible pour la période d'entretien.

Les sujets, devaient avoir atteint la dose cible minimale, pour leur catégorie de poids, lors des 3 derniers jours de la période d'ajustement posologique afin d'être éligibles pour participer à la période d'entretien de 10 semaines. Les sujets devaient rester à une dose stable de lacosamide pendant toute la période d'entretien ou sortaient de l'étude et intégraient la phase de diminution de la posologie en aveugle.

Une diminution de la fréquence des crises partielles statistiquement significative ($p = 0,0003$) et cliniquement significative a été observée sur une période de 28 jours, entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien, entre les groupes lacosamide et placebo. Le pourcentage de réduction par rapport au placebo, d'après l'analyse de covariance, était de 31,72 % (IC à 95 % : 16,342 ; 44,277).

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

Sur l'ensemble de la période de traitement, les sujets avaient une qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique, similaire et stable dans les groupes lacosamide et placebo.

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

L'efficacité du lacosamide en association chez les patients de 4 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) a été établie lors d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle sur 24 semaines, contrôlée *versus* placebo en groupes parallèles. Cette étude comportait une période de référence historique de 12 semaines, une période de référence prospective de 4 semaines et une période de traitement de 24 semaines (qui comprenait une période de titration de 6 semaines et une période de maintien de 18 semaines). Les patients éligibles traités par 1 à 3 médicaments antiépileptiques à dose stable présentant au moins 3 crises GTCP documentées pendant la période de référence combinée de 16 semaines ont été randomisés selon un ratio de 1 contre 1 pour recevoir le lacosamide ou le placebo (population de la cohorte analysée : lacosamide n = 118, placebo n = 121, dont 8 patients dans le groupe d'âges ≥ 4 à < 12 ans et 16 patients dans le groupe d'âge ≥ 12 à < 18 ans ont été traités par le lacosamide et 9 et 16 patients respectivement par le placebo).

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

Paramètres d'efficacité	Placebo N = 121	Lacosamide N = 118
Délai jusqu'à la 2ème crise GTCP		
Médiane (jours)	77,0	-
IC à 95 %	49,0, 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Risque relatif	0,540	
IC à 95 %	0,377, 0,774	
Valeur P	< 0,001	
Absence de crise		
Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier (stratifié) (%)	17,2	31,3
IC à 95 %	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamide – Placebo		
IC à 95 %	14,1	
Valeur P	3,2, 25,1	
	0,011	

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intraveineuse, la C_{max} est atteinte dès la fin de la perfusion. La concentration plasmatique augmente proportionnellement à la dose après prise orale (100 – 800 mg) et administration intraveineuse (50 – 300 mg).

Distribution

Le volume de distribution est environ égal à 0,6 L/kg. La liaison du lacosamide aux protéines plasmatiques est inférieure à 15 %.

Biotransformation

95 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de lacosamide et de métabolites. La métabolisation du lacosamide n'a pas été complètement caractérisée.

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

Une fraction polaire considérée comme étant des dérivés de la sérine représente approximativement 20 % dans l'urine, mais a été détectée seulement en faible quantité (entre 0 et 2 %) dans le plasma

humain chez quelques sujets. De faibles quantités (0,5 à 2 %) d'autres métabolites sont retrouvés dans l'urine.

Les données *in vitro* montrent que les enzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl, mais le principal isoenzyme responsable n'a pas été confirmé *in vivo*.

Aucune différence cliniquement significative de l'exposition au lacosamide n'a été observée en comparant sa pharmacocinétique chez les métaboliseurs rapides (avec CYP2C19 fonctionnel) et les métaboliseurs lents (manquant de CYP2C19 fonctionnel). En outre, une étude d'interaction avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) n'a pas montré de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de lacosamide, ce qui indique que l'importance de cette voie est mineure. La concentration plasmatique d'O-desméthyl-lacosamide vaut environ 15 % de la concentration plasmatique de lacosamide. Ce métabolite majeur n'a aucune activité pharmacologique connue.

Élimination

Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation systémique par excrétion rénale et biotransformation. Après administration orale ou intraveineuse de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la radioactivité administrée est retrouvée dans l'urine, et moins de 0,5 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination du lacosamide est d'environ 13 heures. La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose et constante dans le temps, avec de faibles variations intra- et inter-individuelles. Lors d'administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes en 3 jours. La concentration plasmatique augmente avec un facteur d'accumulation d'environ 2.

L'administration d'une dose de charge unique de 200 mg induit une concentration proche de la concentration à l'équilibre obtenue avec l'administration orale de 100 mg deux fois par jour.

Pharmacocinétique dans des populations spéciales

Sexe

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

Insuffisance rénale

Par rapport à des sujets sains, l'ASC du lacosamide était augmentée d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et de 60 % chez les insuffisants rénaux sévères et les patients avec insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ; la C_{max} n'était cependant pas affectée.

Le lacosamide est efficacement éliminé du plasma par hémodialyse. Après une hémodialyse de 4 heures, l'ASC du lacosamide est réduite d'environ 50 %. Une dose supplémentaire est donc recommandée après une hémodialyse (voir rubrique 4.2). L'exposition au métabolite O-desméthyl était augmentée de plusieurs fois chez les patients avec insuffisance rénale modérée et sévère.

En l'absence d'hémodialyse chez les patients avec insuffisance rénale terminale, les taux étaient augmentés et continuaient à augmenter pendant l'échantillonnage de 24 heures. On ignore si l'augmentation de l'exposition au métabolite chez les sujets avec insuffisance rénale terminale pourrait entraîner une augmentation des effets indésirables, mais aucune activité pharmacologique de ce métabolite n'a été identifiée.

Insuffisance hépatique

Les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) montraient des concentrations plasmatiques de lacosamide plus élevées (environ 50 % plus élevées que l'ASC normale). Cette exposition plus importante était partiellement due à une diminution de la fonction rénale chez les sujets étudiés. La diminution de la clairance non rénale chez les patients de l'étude a été estimée responsable de l'augmentation de 20 % de l'ASC du lacosamide. La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Patients âgés (plus de 65 ans)

Dans une étude sur des hommes et des femmes âgés, incluant 4 patients de plus de 75 ans, l'ASC était augmentée de respectivement environ 30 et 50 % par rapport aux hommes jeunes. Ceci est partiellement lié à un poids corporel inférieur. La différence de poids corporel normalisé est respectivement de 26 et 23 %. Une augmentation de la variabilité de l'exposition a également été observée. La clairance rénale du lacosamide n'était que légèrement diminuée chez les sujets âgés dans cette étude.

Une réduction systématique de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans six études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo et dans cinq études en ouvert réalisées chez 1 655 adultes et patients pédiatriques âgés de 1 mois à 17 ans et atteints d'épilepsie. Trois de ces études ont été réalisées chez des adultes, 7 chez des patients pédiatriques et une avec une population mixte. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 17,8 mg/kg/jour en deux prises par jour, sans dépasser 600 mg/jour.

La clairance plasmatique habituelle a été estimée à 0,46 L/h, 0,81 L/h et 1,34 L/h pour les patients pédiatriques pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. Pour comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 1,74 L/h chez les adultes (70 kg de masse corporelle).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité, les concentrations plasmatiques de lacosamide obtenues étaient similaires ou très légèrement plus élevées que celles observées chez les patients, ce qui laisse de faibles marges ou aucune marge pour une exposition humaine.

Une étude de tolérance pharmacologique avec administration intraveineuse de lacosamide à des chiens anesthésiés a montré des augmentations transitoires de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS ainsi que des diminutions de la pression sanguine probablement dues à une action cardiodépressive. Ces modifications passagères commençaient dans le même intervalle de concentration que celui des posologies thérapeutiques maximales recommandées. Un ralentissement de la conductivité atriale et ventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire et une dissociation auriculo-ventriculaire ont été observés à des doses intraveineuses de 15 mg/kg à 60 mg/kg chez des chiens anesthésiés et des singes *Cynomolgus*.

Dans les études de toxicité à doses répétées, il a été observé de légers changements hépatiques réversibles chez le rat commençant à environ 3 fois l'exposition thérapeutique. Ces changements étaient les suivants : augmentation du poids de l'organe, hypertrophie des hépatocytes, augmentations des taux sériques des enzymes hépatiques et augmentations du cholestérol total et des triglycérides. À part l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre modification histopathologique n'a été observée.

Les études de toxicité de la reproduction et du développement chez les rongeurs et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène mais une augmentation du nombre de mort-nés et de la mortalité dans la période du péripartum, une légère diminution de la taille des portées vivantes et du poids des petits, à des doses maternelles toxiques chez le rat, correspondants à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition thérapeutique attendue.

Etant donné que des niveaux d'exposition plus élevés ne pouvaient pas être étudiés chez l'animal à cause d'une toxicité maternelle, il n'y a pas de données suffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryo-fœtotoxique et tératogène du lacosamide.

Les études chez le rat ont montré que le lacosamide et/ou ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire.

Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne diffèrent pas qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une diminution du poids corporel a été

observée avec des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition thérapeutique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques passagers et proportionnels à la dose d'atteinte du SNC ont été observés, avec des niveaux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition thérapeutique attendue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 48 heures à des températures jusqu'à 25 °C pour le produit mélangé avec les diluants indiqués dans la rubrique 6.6 et conservé dans des flacons en verre ou des poches en PVC.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à 2 – 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre incolore de type I avec système d'ouverture OPC (one-point cut). Boîtes de 1 x 20 mL et 5 x 20 mL.

Flacon en verre incolore de type I muni d'un bouchon recouvert de téflon et serti d'une capsule aluminium/polypropylène amovible. Boîtes de 1 x 10 mL et 5 x 10 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament est à usage unique ; toute solution inutilisée doit être éliminée.

LACOSAMIDE STRAGEN 10 mg/mL, solution pour perfusion est physiquement compatible et chimiquement stable pendant au moins 48 heures après mélange dans les diluants suivants, lors de conservation dans des flacons en verre ou des poches en PVC à des températures jusqu'à 25 °C.

Diluants :

- Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)
- Solution injectable de glucose 50 mg/mL (5 %)
- Solution injectable de Ringer
- Solution injectable de chlorure de sodium et de glucose (chlorure de sodium 0,18 % poids/volume et glucose 4 % poids/volume)
- Solution injectable de lactate de Ringer.

Un produit présentant des particules ou une décoloration ne doit pas être utilisé.

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

STRAGEN FRANCE

30 RUE EDOUARD NIEUPORT
69008 LYON

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

- 34009 301 630 8 5 : Ampoule (verre) de 20 mL ; boîte de 1.
- 34009 302 542 9 5 : Ampoule (verre) de 20 mL ; boîte de 5.

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

Date de première autorisation : 17/10/2018

Date de renouvellement : 03/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18/04/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I