

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di lacosamide.

Ogni flaconcino da 20 ml di soluzione per infusione contiene 200 mg di lacosamide.

### Eccipienti dall'effetto noto

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2,99 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida e incolore.

pH compreso tra 3,8 e 5,0, osmolalità compresa tra 275 e 320 mOsm/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Lacosamide Adroiq è indicato in monoterapia nel trattamento delle crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia.

Lacosamide Adroiq è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il medico deve prescrivere la formulazione e la concentrazione più appropriate a seconda del peso e della dose.

La terapia con lacosamide può essere iniziata mediante la somministrazione orale (compresse o sciroppo) o endovenosa (soluzione per infusione). La soluzione per infusione rappresenta un'alternativa per i pazienti per i quali la somministrazione orale non è temporaneamente possibile.

La durata complessiva del trattamento con lacosamide per via endovenosa è a discrezione del medico; esistono esperienze di studi clinici con infusioni due volte al giorno di lacosamide per un massimo di 5 giorni come terapia aggiuntiva. La conversione da o verso la somministrazione orale o endovenosa può essere effettuata direttamente senza modifica graduale della dose. La dose totale giornaliera e la somministrazione due volte al giorno non devono essere modificate. Monitorare attentamente i pazienti con problemi noti di conduzione cardiaca, che assumono medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo PR o affetti da severe patologie cardiache (ad es. ischemia miocardica,

insufficienza cardiaca) quando la dose di lacosamide è superiore a 400 mg/die (vedere il paragrafo seguente “Modo di somministrazione” e il paragrafo 4.4).

Lacosamide deve essere assunto due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età è sintetizzata nella tabella seguente.

**Tabella 1 Posologia raccomandata per adolescenti e bambini di peso  $\geq$  50 kg e adulti**

Dose iniziale	Adattamenti della dose (passaggi incrementali)	Dose massima raccomandata
<p><b>Monoterapia:</b> 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) o 100 mg due volte al giorno (200 mg/die)</p> <p><b>Terapia aggiuntiva:</b> 50 mg due volte al giorno (100 mg/die)</p>	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	<p><b>Monoterapia:</b> fino a 300 mg due volte al giorno (600 mg/die)</p> <p><b>Terapia aggiuntiva:</b> fino a 200 mg due volte al giorno (400 mg/die)</p>
<p><b>Dose iniziale alternativa*</b> (se applicabile): 200 mg di dose singola di carico iniziale seguita da 100 mg due volte al giorno (200 mg/die)</p>		
<p><small>*Una dose di carico può essere utilizzata per iniziare il trattamento dei pazienti in quelle situazioni in cui il medico stabilisce che debba essere garantito un rapido raggiungimento dello stato stazionario (steady state) della concentrazione plasmatica di lacosamide e dell'effetto terapeutico. Questa deve essere somministrata sotto supervisione medica tenendo in considerazione l'incremento potenziale dell'incidenza di grave aritmia cardiaca e delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una dose di carico non è stata studiata in condizioni acute come lo stato epilettico.</small></p>		

**Tabella 2 Posologia raccomandata per bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg**

Dose iniziale	Adattamenti della dose (passaggi incrementali)	Dose massima raccomandata
<p><b>Monoterapia e terapia aggiuntiva:</b> 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die)</p>	1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) a intervalli settimanali	<p><b>Monoterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da <math>\geq</math> 10 kg a &lt; 40 kg</li> <li>- fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da <math>\geq</math> 40 kg a &lt; 50 kg</li> </ul>
		<p><b>Terapia aggiuntiva:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) in pazienti da <math>\geq</math> 10 kg a &lt; 20 kg</li> <li>- fino a 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) in pazienti da <math>\geq</math> 20 kg a &lt; 30 kg</li> <li>- fino a 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) in pazienti da <math>\geq</math> 30 kg a &lt; 50 kg</li> </ul>

*Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e adulti*

*Monoterapia (nel trattamento delle crisi a esordio parziale)*

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata a una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Lacosamide può anche essere iniziato alla dose di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die) in base alla valutazione da parte del medico sulla necessità di ridurre le crisi rispetto ai potenziali effetti indesiderati.

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità, fino a una dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg due volte al giorno (600 mg/die).

In pazienti che hanno raggiunto una dose superiore a 200 mg due volte al giorno (400 mg/die) e che necessitano di un ulteriore medicinale antiepilettico, si deve seguire la posologia riportata di seguito che è raccomandata per la terapia aggiuntiva.

*Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi a esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)*

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die), che dopo una settimana deve essere aumentata a una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die).

La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità, fino a una dose massima raccomandata di 200 mg due volte al giorno (400 mg/die).

Bambini a partire dai 2 anni di età e adolescenti con peso inferiore a 50 kg

La dose è stabilita in base al peso corporeo.

*Monoterapia (nel trattamento delle crisi a esordio parziale)*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana.

Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. Nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 40 kg si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die). Nei bambini con peso compreso tra 40 e meno di 50 kg si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die).

Le tabelle seguenti forniscono esempi di volumi di soluzione da infondere per singola somministrazione, a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume esatto di soluzione da infondere deve essere calcolato in base al peso corporeo esatto del bambino.

**Tabella 3 Dosi per monoterapia nel trattamento delle crisi a esordio parziale da assumere due volte al giorno per bambini a partire dai 2 anni di età con peso compreso tra 10 e meno di 40 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6
<b>Dose prescritta</b>	<b>0,1 ml/kg</b>	<b>0,2 ml/kg</b>	<b>0,3 ml/kg</b>	<b>0,4 ml/kg</b>	<b>0,5 ml/kg</b>	<b>0,6 ml/kg</b>
<b>a</b>	<b>(1 mg/kg)</b>	<b>(2 mg/kg)</b>	<b>(3 mg/kg)</b>	<b>(4 mg/kg)</b>	<b>(5 mg/kg)</b>	<b>(6 mg/kg)</b>
	<b>Dose iniziale</b>					<b>Dose massima raccomandata</b>
Peso	Volume somministrato					
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)

**Tabella 4 Dosi per monoterapia nel trattamento delle crisi a esordio parziale da assumere due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 40 e meno di 50 kg<sup>(1)</sup>**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
<b>Dose prescritta</b>	<b>0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale</b>	<b>0,2 ml/kg (2 mg/kg)</b>	<b>0,3 ml/kg (3 mg/kg)</b>	<b>0,4 ml/kg (4 mg/kg)</b>	<b>0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata</b>
Peso	Volume somministrato				
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)

<sup>(1)</sup> Il dosaggio negli adolescenti con peso pari a o superiore ai 50 kg è lo stesso che negli adulti.

*Terapia aggiuntiva (nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie dai 4 anni di età o nel trattamento di crisi a esordio parziale dai 2 anni di età)*

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) che deve essere aumentata alla dose terapeutica iniziale di 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg/die) dopo una settimana.

Sulla base della risposta e della tollerabilità, la dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 1 mg/kg due volte al giorno (2 mg/kg/die) ogni settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento della risposta ottimale. Deve essere usata la dose efficace più bassa. A causa di una clearance aumentata rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 10 e meno di 20 kg. Si raccomanda una dose massima di 5 mg/kg due volte al giorno (10 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg e una dose massima di 4 mg/kg due volte al giorno (8 mg/kg/die) nei bambini con peso compreso tra 30 e meno di 50 kg, sebbene negli studi in aperto (vedere paragrafi 4.8 e 5.2) sia stata usata da un piccolo numero di bambini di quest'ultimo gruppo una dose fino a 6 mg/kg due volte al giorno (12 mg/kg/die).

Le tabelle seguenti forniscono esempi di volumi di soluzione da infondere per singola somministrazione, a seconda della dose prescritta e del peso corporeo. Il volume esatto di soluzione da infondere deve essere calcolato in base al peso corporeo esatto del bambino.

**Tabella 5 Dosi per terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini a partire dai 2 anni di età con peso compreso tra 10 e meno di 20 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6
<b>Dose prescritta</b>	<b>0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale</b>	<b>0,2 ml/kg (2 mg/kg)</b>	<b>0,3 ml/kg (3 mg/kg)</b>	<b>0,4 ml/kg (4 mg/kg)</b>	<b>0,5 ml/kg (5 mg/kg)</b>	<b>0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata</b>
Peso	Volume somministrato					
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)

**Tabella 6 Dosi per terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
<b>Dose prescritta</b>	<b>0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale</b>	<b>0,2 ml/kg (2 mg/kg)</b>	<b>0,3 ml/kg (3 mg/kg)</b>	<b>0,4 ml/kg (4 mg/kg)</b>	<b>0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata</b>
Peso	Volume somministrato				
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)

**Tabella 7 Dosi per terapia aggiuntiva da assumere due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 30 e meno di 50 kg**

Settimana	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
<b>Dose prescritta</b>	<b>0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale</b>	<b>0,2 ml/kg (2 mg/kg)</b>	<b>0,3 ml/kg (3 mg/kg)</b>	<b>0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose massima raccomandata</b>
Peso	Volume somministrato			
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)

*Inizio del trattamento con lacosamide con una dose di carico (monoterapia iniziale o conversione alla monoterapia nel trattamento delle crisi a esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi a esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)*

Negli adolescenti e nei bambini con peso pari o superiore a 50 kg e negli adulti, il trattamento con lacosamide può anche essere iniziato con una singola dose di carico di 200 mg, seguita, approssimativamente 12 ore più tardi, da una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno (200 mg/die). Successivi aggiustamenti della dose devono essere effettuati in base alla risposta e alla tollerabilità individuali, come descritto sopra. Una dose di carico può essere utilizzata per iniziare il trattamento dei pazienti in quelle situazioni in cui il medico stabilisce che debba essere garantito un rapido raggiungimento della concentrazione plasmatica di lacosamide allo stato stazionario (steady state) e dell'effetto terapeutico. Questa deve essere somministrata sotto supervisione medica tenendo in considerazione il potenziale incremento dell'incidenza di grave aritmia cardiaca e delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una dose di carico non è stata studiata in condizioni acute come lo stato epilettico.

#### *Interruzione del trattamento*

Se lacosamide deve essere sospeso, si raccomanda di ridurre la dose gradualmente con riduzioni settimanali di 4 mg/kg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo inferiore ai 50 kg) o di 200 mg/giorno (per i pazienti con un peso corporeo pari o superiore ai 50 kg) rispettivamente per i pazienti che hanno raggiunto una dose di lacosamide  $\geq 6$  mg/kg/giorno o di  $\geq 300$  mg/kg/giorno. Si può prendere in considerazione una riduzione graduale più lenta con diminuzioni settimanali di 2 mg/kg/giorno o 100 mg/giorno, se necessario dal punto di vista medico.

Nei pazienti che sviluppano grave aritmia cardiaca deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio clinico e, se necessario, il trattamento con lacosamide deve essere interrotto.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

Non è necessaria alcuna riduzione della dose in pazienti anziani. Nei pazienti anziani deve essere presa

in considerazione una riduzione della clearance renale associata all'età, con aumento dei livelli dell'area sotto la curva (AUC) (vedere il paragrafo seguente "Compromissione renale" e il paragrafo 5.2). Ci sono dati clinici limitati nei pazienti anziani con epilessia, in particolare a dosi superiori a 400 mg/die (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun adattamento della dose in pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale di grado lieve e moderato [clearance della creatinina ( $CL_{CR}$ ) > 30 ml/min]. Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione renale di grado lieve o moderato, una dose di carico di 200 mg può essere presa in considerazione, ma deve essere eseguita con cautela una successiva modifica della dose (> 200 mg al giorno).

Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione renale severa ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale, si raccomanda una dose massima di 250 mg/die e l'adattamento della dose deve essere eseguito con cautela. Qualora fosse indicata una dose di carico, deve essere utilizzata una dose iniziale di 100 mg seguita da un regime di 50 mg due volte al giorno per la prima settimana. Nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con compromissione renale severa ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) e in quelli con nefropatia allo stadio terminale, si raccomanda una riduzione del 25 % della dose massima. In tutti i pazienti che richiedono emodialisi, si raccomanda la somministrazione di una dose supplementare, fino al 50 % della singola dose divisa utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi. Il trattamento dei pazienti con nefropatia allo stadio terminale deve essere effettuato con cautela, poiché vi è una esperienza clinica limitata ed esiste la possibilità di accumulo di un metabolita (privo di attività farmacologica nota).

#### *Compromissione epatica*

È raccomandata una dose massima di 300 mg/die nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato.

La modifica della dose in questi pazienti deve essere effettuata con cautela, tenendo in considerazione un eventuale compromissione renale coesistente. Negli adolescenti e negli adulti di peso pari o superiore a 50 kg una dose di carico di 200 mg può essere presa in considerazione, ma deve essere eseguita con cautela una successiva modifica della dose (> 200 mg al giorno). Sulla base dei dati negli adulti, nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con compromissione epatica di grado da lieve a moderato, si deve applicare una riduzione del 25 % della dose massima. La farmacocinetica di lacosamide non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrato in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica severa solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Può risultare necessario un adattamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di lacosamide non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 4 anni nel trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie e in bambini di età inferiore ai 2 anni nel trattamento di crisi a esordio parziale, dal momento che i dati su, rispettivamente, sicurezza ed efficacia in questi gruppi di età sono limitati.

#### *Dose di carico*

La somministrazione di una dose di carico non è stata studiata nei bambini. L'uso di una dose di carico non è raccomandato negli adolescenti e nei bambini di peso inferiore ai 50 kg.

#### Modo di somministrazione

La soluzione per infusione viene infusa per un periodo compreso tra 15 e 60 minuti due volte al giorno. È preferibile una durata dell'infusione di almeno 30 minuti per somministrazioni > 200 mg per infusione (cioè > 400 mg/die).

La soluzione per infusione di lacosamide può essere somministrata per via endovenosa senza ulteriore diluizione o può essere diluita con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %), con

soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5 %) o con soluzione iniettabile di Ringer lattato.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Preesistente blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione e comportamento suicida

Sono stati riportati casi di ideazione e comportamento suicida in pazienti trattati con medicinali antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, eseguiti con medicinali antiepilettici, ha anche evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio con lacosamide.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicida e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui emergano segni di ideazione o comportamento suicida (vedere paragrafo 4.8).

#### Ritmo e conduzione cardiaca

Durante gli studi clinici con lacosamide, è stato osservato un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo PR. Lacosamide deve essere somministrato con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti, quali pazienti con disturbi della conduzione cardiaca noti o con cardiopatie severe (per es. infarto/ischemia del miocardio, insufficienza cardiaca, cardiopatia strutturale o canalopatia cardiaca da difetti del canale del sodio) o pazienti trattati con medicinali che incidono sulla conduzione cardiaca, tra cui medicinali antiaritmici e antiepilettici bloccanti i canali del sodio (vedere paragrafo 4.5), così come in pazienti anziani.

In questi pazienti bisogna considerare di eseguire un ECG prima di un aumento della dose di lacosamide oltre 400 mg/die e dopo la modifica graduale della dose di lacosamide fino allo stato stazionario (steady state).

Negli studi clinici di lacosamide controllati con placebo in pazienti con epilessia non sono stati riportati fibrillazione atriale o flutter atriale; tuttavia, entrambi sono stati riportati negli studi sull'epilessia in aperto e nell'esperienza post-commercializzazione.

Nell'esperienza post-commercializzazione è stato riportato blocco AV (incluso blocco AV di secondo grado o superiore). In pazienti con patologie proaritmiche è stata riportata tachiaritmia ventricolare. In casi rari questi eventi hanno portato ad asistolia, arresto cardiaco e morte in pazienti con patologie proaritmiche preesistenti.

I pazienti devono essere messi a conoscenza dei sintomi dell'aritmia cardiaca (per es. polso lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento e svenimento). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico qualora si presentino questi sintomi.

#### Capogiro

Il trattamento con lacosamide è associato alla comparsa di capogiro, che può aumentare il rischio di lesioni accidentali o cadute. I pazienti pertanto devono essere avvisati di prestare cautela fino a quando non hanno familiarizzato con i potenziali effetti del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

#### Possibilità di nuovo esordio o di peggioramento di crisi miocloniche

Sono stati segnalati casi di nuovo esordio o peggioramento di crisi miocloniche sia in pazienti adulti che pediatrici con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS), in particolare in fase di modifica graduale della dose. Nei pazienti che presentano più tipologie di crisi, l'osservazione del beneficio derivato dal controllo di un tipo di crisi deve essere valutato alla luce di un eventuale peggioramento osservato in un altro tipo di crisi.

#### Possibilità di peggioramento elettroclinico in determinate sindromi epilettiche pediatriche

La sicurezza e l'efficacia di lacosamide in pazienti pediatriche con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

#### Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene 59,8 mg di sodio per flaconcino, pari al 3 % della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Lacosamide deve essere somministrato con cautela in pazienti trattati con medicinali che notoriamente portano a un prolungamento dell'intervallo PR (inclusi medicinali antiepilettici bloccanti i canali del sodio) e in pazienti trattati con antiaritmici. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi negli studi clinici non ha evidenziato un prolungamento più marcato dell'intervallo PR nei pazienti in trattamento concomitante con carbamazepina o lamotrigina.

#### Dati *in vitro*

I dati sperimentali suggeriscono per lacosamide un basso potenziale di interazione. Gli studi effettuati *in vitro* indicano che lacosamide, alle concentrazioni plasmatiche osservate negli studi clinici, non determina induzione dei citocromi CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 né inibizione dei citocromi CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1. Uno studio condotto *in vitro* ha dimostrato che lacosamide non viene trasportato dalla P-glicoproteina a livello intestinale. Dati *in vitro* dimostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato.

#### Dati *in vivo*

Lacosamide non inibisce o induce i citocromi CYP2C19 e CYP3A4 in maniera clinicamente rilevante. Lacosamide non ha influenzato l'AUC di midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrato alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la  $C_{max}$  di midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrato alla dose di 300 mg due volte al giorno).

L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo a una variazione clinicamente rilevante dell'esposizione a lacosamide. Di conseguenza, è improbabile che inibitori moderati del CYP2C19 influenzino l'esposizione sistemica a lacosamide in maniera clinicamente rilevante.

Si raccomanda cautela nel trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo) e del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina), che possono portare a un incremento nell'esposizione sistemica a lacosamide. Tali interazioni non sono state accertate *in vivo*, ma sono possibili sulla base dei dati *in vitro*.

Potenti induttori enzimatici quali rifampicina o iperico (*Hypericum perforatum*) possono ridurre moderatamente l'esposizione sistemica di lacosamide. Di conseguenza, ogni trattamento con questi induttori enzimatici deve essere iniziato o sospeso con cautela.

#### Medicinali antiepilettici

Negli studi di interazione, lacosamide non ha influenzato in maniera significativa le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina e acido valproico. I livelli plasmatici di lacosamide non sono stati alterati da carbamazepina e da acido valproico. Analisi farmacocinetiche di popolazione in gruppi di età diversi hanno evidenziato che il trattamento concomitante con altri medicinali antiepilettici noti per essere degli induttori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, a diversi dosaggi) ha ridotto l'esposizione sistemica complessiva di lacosamide del 25 % negli adulti e del 17 % nei pazienti pediatrici.

#### Contraccettivi orali

In uno studio di interazione non è stata riscontrata alcuna interazione clinicamente rilevante tra lacosamide e i contraccettivi orali etinilestradiolo e levonorgestrel. Le concentrazioni di progesterone non hanno subito influenze quando i due medicinali sono stati somministrati contemporaneamente.

#### Altre

Studi di interazione hanno dimostrato che lacosamide non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di digossina. Non vi è alcuna interazione clinicamente rilevante tra lacosamide e metformina.

La somministrazione contemporanea di warfarin con lacosamide non risulta in un cambiamento clinicamente rilevante nella farmacocinetica e nella farmacodinamica di warfarin.

Sebbene non siano disponibili dati riguardanti l'interazione di lacosamide con l'alcol, un effetto farmacodinamico non può essere escluso.

Lacosamide presenta un basso legame con le proteine plasmatiche (meno del 15 %). Di conseguenza, la presenza di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali mediante competizione per i siti di legame con le proteine è considerata improbabile.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

In caso di donne in età fertile che assumono lacosamide, i medici devono discutere di pianificazione familiare e contraccezione (vedere il paragrafo "Gravidanza"). Se una donna decide di intraprendere una gravidanza, l'uso di lacosamide dovrà essere attentamente rivalutato.

#### Gravidanza

##### *Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale*

Per tutti i medicinali antiepilettici, è stato dimostrato che nella progenie delle donne con epilessia sottoposte a trattamento, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto a quella, approssimativamente del 3 %, della popolazione generale. Nella popolazione trattata, un aumento delle malformazioni è stato osservato nelle donne sottoposte a politerapia; tuttavia, non è stato possibile comprendere fino a che punto tali malformazioni fossero causate dal trattamento e/o dalla patologia. Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, in quanto una esacerbazione della malattia può essere nociva sia per la madre che per il feto.

##### *Rischio correlato a lacosamide*

Non esistono dati adeguati riguardanti l'utilizzo di lacosamide in donne in gravidanza. Dagli studi condotti sugli animali non risultano effetti teratogeni nei ratti o nei conigli, mentre sono stati osservati effetti embriotossici nei ratti e nei conigli in seguito alla somministrazione di dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto.

Lacosamide non deve essere somministrato durante la gravidanza se non in caso di effettiva necessità (se il beneficio per la madre risulta chiaramente superiore al potenziale rischio per il feto). Se una donna sta pianificando una gravidanza, l'utilizzo di questo medicinale deve essere accuratamente rivalutato.

#### Allattamento

Lacosamide è escreto nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si raccomanda di interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con lacosamide.

### Fertilità

Nei ratti non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile o femminile o sulla riproduzione a dosi che hanno comportato una esposizione plasmatica (AUC) fino a circa 2 volte l'AUC plasmatica nell'uomo conseguente alla somministrazione della dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lacosamide esercita un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Il trattamento con lacosamide è stato associato a capogiro e visione offuscata. Di conseguenza, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi fino a che non hanno familiarizzato con gli effetti di lacosamide sulla propria capacità di eseguire determinate attività.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In base a una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo in terapia aggiuntiva, condotti in 1308 pazienti con crisi a esordio parziale, il 61,9 % dei pazienti randomizzati al gruppo lacosamide e il 35,2 % di quelli randomizzati al gruppo placebo hanno riportato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate ( $\geq 10$  %) in seguito a trattamento con lacosamide sono state: capogiro, cefalea, nausea e diplopia. Tali reazioni erano solitamente di intensità da lieve a moderata. Alcune erano dose-dipendenti e miglioravano con la riduzione della dose. L'incidenza e la severità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) e il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.

In tutti questi studi clinici controllati, la percentuale di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse è stata del 12,2 % per i pazienti randomizzati al gruppo lacosamide e dell'1,6 % per i pazienti randomizzati al gruppo placebo. La reazione avversa che più comunemente ha determinato l'interruzione della terapia è stata il capogiro.

L'incidenza delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come il capogiro, può essere più elevata a seguito di una dose di carico.

Sulla base dell'analisi dei dati provenienti da uno studio clinico di non-inferiorità sulla monoterapia che metteva a confronto lacosamide e carbamazepina a rilascio controllato (RC), le reazioni avverse più frequentemente riportate ( $\geq 10$  %) per lacosamide sono state cefalea e capogiro. Il tasso di interruzione dovuta a reazioni avverse è stato del 10,6 % per i pazienti trattati con lacosamide e del 15,6 % per i pazienti trattati con carbamazepina RC.

Il profilo di sicurezza di lacosamide in uno studio condotto in pazienti di età  $\geq 4$  anni con epilessia generalizzata idiopatica e PGTC è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo su crisi a esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTC sono state epilessia mioclonica (2,5 % nel gruppo lacosamide e 0 % nel gruppo placebo) e atassia (3,3 % nel gruppo lacosamide e 0 % nel gruppo placebo). Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state capogiro e sonnolenza. Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato l'interruzione della terapia con lacosamide sono state capogiro e ideazione suicida. Il tasso di interruzione dovuta a reazioni avverse è stato del 9,1 % nel gruppo lacosamide e del 4,1 % nel gruppo placebo.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono elencate per frequenza le reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione. Le frequenze sono definite come segue: molto

comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 8 Frequenza delle reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi <sup>(1)</sup>
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco <sup>(1)</sup>	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Disturbi psichiatrici		Depressione Stato confusionale Insonnia <sup>(1)</sup>	Aggressività Agitazione <sup>(1)</sup> Umore euforico <sup>(1)</sup> Disturbo psicotico <sup>(1)</sup> Tentato suicidio <sup>(1)</sup> Idea suicida Allucinazione <sup>(1)</sup>	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Crisi miocloniche <sup>(3)</sup> Atassia Disturbo dell'equilibrio Compromissione della memoria Disturbo cognitivo Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia	Sincope <sup>(2)</sup> Coordinazione anormale Discinesia	Convulsione
Patologie dell'occhio	Diplopia	Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine Tinnito		
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare <sup>(1, 2)</sup> Bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrillazione atriale <sup>(1,2)</sup> Flutter atriale <sup>(1,2)</sup>	Tachiaritmia ventricolare <sup>(1)</sup>
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Flatulenza		

		Dispepsia Bocca secca Diarrea		
Patologie epatobiliari			Anormalità nei test di funzionalità epatica <sup>(2)</sup> Aumento degli enzimi epatici (> 2x LSN) <sup>(1)</sup>	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Orticaria <sup>(1)</sup>	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrolisi epidermica tossica <sup>(1)</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Stanchezza Irritabilità Sentirsi ubriaco Dolore o fastidio nella sede di iniezione <sup>(4)</sup> Irritazione <sup>(4)</sup>	Eritema <sup>(4)</sup>	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

<sup>(1)</sup> Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-commercializzazione.

<sup>(2)</sup> Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

<sup>(3)</sup> Riportate in studi sulle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS).

<sup>(4)</sup> Reazioni avverse a livello locale associate alla somministrazione endovenosa.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'utilizzo di lacosamide è associato a un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo PR. È possibile il manifestarsi di reazioni avverse (es. blocco atrioventricolare, sincope, bradicardia) associate con tale prolungamento.

Negli studi clinici sulla terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia, il tasso di incidenza del blocco atrioventricolare (AV) di primo grado riportato è non comune, rispettivamente dello 0,7 %, 0 %, 0,5 % e 0 % nei gruppi lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo. Non sono stati osservati episodi di blocco AV di secondo grado o maggiore in questi studi. Tuttavia, casi di blocco AV di secondo e terzo grado associati al trattamento con lacosamide sono stati riportati nell'esperienza post-commercializzazione.

Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stato messo a confronto con carbamazepina RC, l'entità dell'aumento dell'intervallo PR è stata paragonabile tra lacosamide e carbamazepina. Il tasso di incidenza della sincope riportato nei dati aggregati degli studi clinici sulla terapia aggiuntiva è non comune e non differisce nei pazienti con epilessia del gruppo lacosamide (n=944) (0,1 %) e del gruppo placebo (n=364) (0,3 %). Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stato messo a confronto con carbamazepina RC, la sincope è stata riportata

in 7/444 (1,6 %) pazienti trattati con lacosamide e in 1/442 (0,2 %) pazienti trattati con carbamazepina RC.

Negli studi clinici di breve durata non sono stati riportati fibrillazione o flutter atriale; tuttavia, entrambi sono stati riportati negli studi clinici in aperto in pazienti con epilessia e nell'esperienza post-commercializzazione.

#### *Anormalità nei test di laboratorio*

Negli studi clinici con lacosamide controllati verso placebo sono state osservate anomalie nei test di funzionalità epatica in pazienti adulti con crisi a esordio parziale che assumevano concomitantemente da 1 a 3 medicinali antiepilettici. Incrementi dell'alanina amino transferasi ALT fino a  $\geq 3x$  LSN (limite superiore della norma) si sono verificati nello 0,7 % (7/935) dei pazienti trattati con soluzione per infusione di lacosamide 10 mg/ml e nello 0 % (0/356) dei pazienti trattati con placebo.

#### *Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

In pazienti trattati con alcuni medicinali antiepilettici sono state riportate reazioni di ipersensibilità multiorgano (anche note come Reazione a Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici, DRESS). Tali reazioni si manifestano in maniera variabile, ma tipicamente si presentano con febbre ed eruzione cutanea e possono essere associate con il coinvolgimento di diversi sistemi di organi. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, il trattamento con lacosamide deve essere interrotto.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di lacosamide in uno studio clinico controllato con placebo (255 pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni e 343 pazienti di età compresa tra 4 anni e meno di 17 anni) e in un altro studio in aperto (847 pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni) in terapia aggiuntiva in pazienti pediatrici con crisi a esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti. Poiché i dati disponibili nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono limitati, il trattamento con lacosamide non è indicato in questa fascia di età.

Le reazioni avverse aggiuntive osservate nella popolazione pediatrica sono state ipertensione, nasofaringite, faringite, appetito ridotto, comportamento anomalo e letargia. La sonnolenza è stata riportata più frequentemente nella popolazione pediatrica ( $\geq 1/10$ ) rispetto a quella adulta (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

#### Popolazione anziana

Nello studio sulla monoterapia che ha messo a confronto lacosamide con carbamazepina RC, le tipologie di reazioni avverse correlate a lacosamide in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni di età) sembrano essere simili a quelle osservate in pazienti con meno di 65 anni di età. Tuttavia, è stata segnalata una più alta incidenza (con una differenza  $\geq 5$  %) di cadute, diarrea e tremore nei pazienti anziani rispetto ai pazienti adulti più giovani. La più frequente reazione avversa a livello cardiaco riportata negli anziani rispetto alla popolazione adulta più giovane è stata il blocco atrioventricolare di primo grado. Questo è stato riportato con lacosamide nel 4,8 % (3/62) dei pazienti anziani contro l'1,6 % (6/382) dei pazienti adulti più giovani. Il tasso di interruzione dovuta a eventi avversi osservato con lacosamide è stato del 21,0 % (13/62) nei pazienti anziani contro il 9,2 % (35/382) nei pazienti adulti più giovani. Queste differenze tra pazienti anziani e pazienti adulti più giovani sono risultate simili a quelle osservate nel gruppo di confronto attivo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

I sintomi osservati dopo un sovradosaggio accidentale o intenzionale di lacosamide sono principalmente associati al SNC e al sistema gastrointestinale.

- I tipi di reazioni avverse manifestatisi nei pazienti esposti a dosi di lacosamide superiori a 400 mg fino a 800 mg non erano clinicamente diversi da quelli dei pazienti trattati con le dosi raccomandate.
- Le reazioni riportate dopo un'assunzione superiore a 800 mg sono capogiro, nausea, vomito, crisi (crisi tonico-cloniche generalizzate, stato epilettico). Sono stati anche osservati disturbi della conduzione cardiaca, shock e coma. Sono stati riportati decessi di pazienti in seguito all'assunzione di un singolo sovradosaggio acuto di diversi grammi di lacosamide.

### Gestione

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di lacosamide. La gestione del sovradosaggio deve comprendere misure generali di supporto e, se necessario, può includere l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX18

#### Meccanismo d'azione

Il principio attivo lacosamide (R-2-acetamido-N-benzil-3-metossipropionamide) è un aminoacido a cui sono stati aggiunti altri gruppi funzionali.

Il preciso meccanismo d'azione attraverso cui lacosamide esercita l'effetto antiepilettico nell'uomo non è stato ancora del tutto spiegato. Studi di elettrofisiologia condotti *in vitro* hanno dimostrato che lacosamide potenzia selettivamente l'inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, dando luogo a una stabilizzazione delle membrane neuronali ipereccitabili.

#### Effetti farmacodinamici

Lacosamide ha mostrato un effetto protettivo nei confronti delle crisi in un ampio spettro di modelli animali di crisi parziali e generalizzate primarie e ha ritardato l'insorgere del kindling.

In studi pre-clinici lacosamide, in associazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

#### Efficacia e sicurezza clinica (crisi a esordio parziale)

##### Popolazione adulta

##### *Monoterapia*

L'efficacia di lacosamide come monoterapia è stata stabilita in un confronto di non-inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli, verso carbamazepina RC in 886 pazienti di età pari o superiore a 16 anni con epilessia di nuova o recente diagnosi. I pazienti dovevano presentare crisi a esordio parziale non provocate con o senza generalizzazione secondaria. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina RC o a lacosamide, forniti in compresse, in un rapporto 1:1. La dose era basata sulla risposta alle dosi che variavano da 400 a 1 200 mg/die per carbamazepina RC e da 200 a 600 mg/die per lacosamide. La durata del trattamento è stata fino a 121 settimane a seconda della risposta clinica. I tassi stimati di libertà dalle crisi a 6 mesi sono stati dell'89,8 % per i pazienti trattati con lacosamide e del 91,1 % per i pazienti trattati con carbamazepina RC utilizzando il metodo di analisi di sopravvivenza Kaplan-Meier. La differenza assoluta aggiustata tra i trattamenti era -1,3 % (95 % CI: -5,5, 2,8). Le stime Kaplan-Meier dei tassi di libertà dalle crisi a 12 mesi sono state del 77,8 % per i pazienti trattati con lacosamide e dell'82,7 % per i pazienti trattati con carbamazepina RC. I tassi di libertà dalle crisi a 6 mesi nei pazienti anziani di 65 anni e oltre (62 pazienti nel braccio

lacosamide, 57 pazienti nel braccio carbamazepina RC) sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento. I tassi erano anche simili a quelli osservati nella popolazione generale. Nella popolazione anziana la dose di mantenimento di lacosamide è stata di 200 mg/die in 55 pazienti (88,7 %), di 400 mg/die in 6 pazienti (9,7 %) e la dose è stata aumentata oltre i 400 mg/die in 1 paziente (1,6 %).

#### *Conversione alla monoterapia*

L'efficacia e la sicurezza di lacosamide nella conversione alla monoterapia sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo storico. In questo studio 425 pazienti di età compresa tra 16 e 70 anni, con crisi epilettiche a esordio parziale non controllate, in trattamento con dosi stabili di 1 o 2 medicinali antiepilettici disponibili in commercio, sono stati randomizzati per essere convertiti alla monoterapia con lacosamide (400 mg/die o 300 mg/die in un rapporto 3:1). Nei pazienti trattati che hanno completato la modifica della dose e hanno iniziato a sospendere i medicinali antiepilettici (rispettivamente 284 e 99), si è mantenuta la monoterapia nel 71,5 % e nel 70,7 % dei soggetti rispettivamente per 57-105 giorni (mediana di 71 giorni), oltre il periodo di osservazione mirata di 70 giorni.

#### *Terapia aggiuntiva*

L'efficacia di lacosamide come terapia aggiuntiva alle dosi raccomandate (200 mg/die, 400 mg/die) è stata valutata in 3 studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, con un periodo di mantenimento di 12 settimane. Negli studi controllati verso placebo in cui è stato utilizzato come terapia aggiuntiva, lacosamide ha dimostrato di essere efficace anche alla dose di 600 mg/die; tuttavia, l'efficacia si è dimostrata simile a quella ottenuta con 400 mg/die e la dose è stata meno tollerata dai pazienti a causa delle reazioni avverse a carico del SNC e del tratto gastrointestinale. Perciò la dose di 600 mg/die non è raccomandata. La dose massima raccomandata è di 400 mg/die. Questi studi hanno coinvolto un totale di 1308 pazienti con un'anamnesi media di 23 anni di crisi a esordio parziale e sono stati disegnati allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di lacosamide, in associazione con 1-3 medicinali antiepilettici, in pazienti con crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria non ben controllate dalla terapia. Complessivamente, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi pari al 50 % è stata del 23 %, 34 % e 40 % rispettivamente per il placebo, per lacosamide 200 mg/die e lacosamide 400 mg/die.

La farmacocinetica e la sicurezza di una singola dose di carico di lacosamide per via endovenosa sono state determinate in uno studio multicentrico in aperto disegnato per valutare la sicurezza e la tollerabilità di un rapido inizio del trattamento con lacosamide utilizzando una singola dose di carico per via endovenosa (inclusa la dose di 200 mg) seguita dalla somministrazione di due dosi orali giornaliere (equivalenti alla dose per via endovenosa) come terapia aggiuntiva in soggetti adulti dai 16 ai 60 anni di età con crisi a esordio parziale.

#### Popolazione pediatrica

Le crisi a esordio parziale hanno una fisiopatologia e un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 2 anni di età è stata estrapolata dai dati di adolescenti e adulti con crisi a esordio parziale per i quali si prevedeva una risposta simile, a condizione che fossero stabiliti gli adattamenti della dose pediatrica (vedere paragrafo 4.2) e che ne fosse stata dimostrata la sicurezza (vedere paragrafo 4.8).

L'efficacia, supportata dal principio di estrapolazione descritto sopra, è stata confermata da uno studio clinico controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio consisteva in un periodo basale di 8 settimane seguito da un periodo di adattamento della dose di 6 settimane. I pazienti idonei, con regime posologico stabile costituito da 1 a  $\leq$  3 medicinali antiepilettici e che ancora presentavano almeno 2 crisi epilettiche a esordio parziale nel corso delle 4 settimane precedenti lo screening, con una fase libera da crisi epilettiche non superiore a 21 giorni nel periodo delle 8 settimane prima dell'ingresso nel periodo basale, sono stati randomizzati a ricevere il placebo (n=172) o lacosamide (n=171).

La somministrazione è stata iniziata con una dose di 2 mg/kg/die nei soggetti con peso inferiore a 50 kg o 100 mg/die nei soggetti con peso pari o superiore a 50 kg, suddivisa in 2 dosi. Nel corso del periodo di adattamento della dose, le dosi di lacosamide sono state modificate con incrementi di 1 o 2 mg/kg/die nei soggetti con peso inferiore a 50 kg o 50 o 100 mg/die nei soggetti con peso pari

o superiore a 50 kg, a intervalli settimanali per raggiungere il livello di dosaggio target per il periodo di mantenimento.

Per essere idonei a entrare nel periodo di mantenimento di 10 settimane, i soggetti dovevano aver raggiunto la dose target minima per la categoria corrispondente al loro peso corporeo negli ultimi 3 giorni del periodo di titolazione. I soggetti dovevano rimanere su dose stabile di lacosamide durante l'intero periodo di mantenimento o essere ritirati dallo studio e inseriti nel periodo di riduzione graduale in cieco.

Tra il gruppo lacosamide e quello placebo è stata osservata una riduzione clinicamente rilevante e statisticamente significativa ( $p=0,0003$ ) nella frequenza delle crisi epilettiche a esordio parziale nei 28 giorni intercorsi dal basale fino al periodo di mantenimento. La riduzione percentuale rispetto al placebo, basata sull'analisi della covarianza, è stata pari al 31,72 % (IC al 95 %: 16,342, 44,277). Complessivamente, la percentuale di soggetti con almeno un 50 % di riduzione nella frequenza delle crisi epilettiche a esordio parziale nei 28 giorni intercorsi dal basale fino al periodo di mantenimento è stata del 52,9 % per il gruppo lacosamide rispetto al 33,3 % del gruppo placebo.

La qualità della vita, valutata tramite il *Pediatric Quality of Life Inventory*, ha mostrato come, per l'intero periodo di trattamento, i soggetti di entrambi i gruppi lacosamide e placebo avevano una qualità della vita correlata alla salute simile e stabile.

#### Efficacia e sicurezza clinica (crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)

L'efficacia di lacosamide come terapia aggiuntiva in pazienti di età  $\geq 4$  anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane. Lo studio consisteva in un periodo basale storico di 12 settimane, un periodo basale prospettico di 4 settimane e un periodo di trattamento di 24 settimane (suddiviso in un periodo di modifica graduale della dose di 6 settimane e un periodo di mantenimento di 18 settimane). I pazienti idonei in terapia con una dose stabile di 1-3 medicinali antiepilettici e con almeno 3 PGTCS documentate durante il periodo basale combinato di 16 settimane sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere lacosamide o placebo (pazienti nel gruppo completo di analisi: lacosamide  $n=118$ , placebo  $n=121$ ; di questi, 8 pazienti nella fascia d'età da  $\geq 4$  a  $< 12$  anni e 16 pazienti nella fascia d'età da  $\geq 12$  a  $< 18$  anni sono stati trattati con LCM, e rispettivamente 9 e 16 pazienti con placebo).

I pazienti sono stati sottoposti a modifica graduale della dose per raggiungere la dose target del periodo di mantenimento di 12 mg/kg/die in caso di peso inferiore a 30 kg, 8 mg/kg/die in caso di peso compreso tra 30 kg e meno di 50 kg o 400 mg/die in caso di peso pari o superiore a 50 kg.

#### **Tabella 9 Efficacia di lacosamide come terapia aggiuntiva in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane**

Parametro variabile di efficacia	Placebo N=121	Lacosamide N=118
Tempo alla seconda PGTCS		
Mediana (giorni)	77,0	-
IC al 95 %	49,0; 128,0	-
Lacosamide – Placebo		
Hazard Ratio (Rapporto di rischio)	0,540	
IC al 95 %	0,377; 0,774	
valore $p$	< 0,001	
Libertà dalle crisi		
Stima Kaplan-Meier stratificata (%)	17,2	31,3
IC al 95 %	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamide – Placebo		
	14,1	
IC al 95 %	3,2; 25,1	
valore $p$	0,011	

Nota: per il gruppo lacosamide non è stato possibile calcolare il tempo mediano alla seconda PGTCs con il metodo Kaplan-Meier perché > 50 % dei pazienti non aveva avuto una seconda PGTCs al giorno 166.

I dati del sottogruppo di pazienti pediatriche erano coerenti con i risultati della popolazione generale per gli endpoint primari, secondari e per altri endpoint di efficacia.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito a somministrazione endovenosa, la  $C_{max}$  viene raggiunta alla fine dell'infusione. La concentrazione plasmatica aumenta proporzionalmente alla dose in seguito alla somministrazione orale (100-800 mg) ed endovenosa (50-300 mg).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è approssimativamente di 0,6 L/Kg. Il legame di lacosamide con le proteine plasmatiche è inferiore al 15 %.

### Biotrasformazione

Il 95 % della dose somministrata viene escreta nelle urine come lacosamide e metaboliti. Il metabolismo di lacosamide non è stato completamente caratterizzato. I principali composti escreti con le urine sono lacosamide immodificato (approssimativamente il 40 % della dose) e il suo metabolita O-demetilato (meno del 30 %). Una frazione polare ipotizzata essere un derivato della serina si riscontra approssimativamente per il 20 % nelle urine, ma è stata rilevata in piccole quantità (0-2 %) nel plasma di alcuni soggetti. Piccole quantità di ulteriori metaboliti (0,5-2 %) sono state riscontrate nelle urine. Dati *in vitro* mostrano che i citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 sono in grado di catalizzare la formazione del metabolita O-demetilato, tuttavia non si ha la conferma *in vivo* del principale isoenzima coinvolto. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a lacosamide dal confronto della sua farmacocinetica in soggetti definiti "metabolizzatori rapidi" (con un CYP2C19 funzionale) e "metabolizzatori lenti" (in assenza di un CYP2C19 funzionale). Inoltre, uno studio di interazione con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) non ha mostrato alterazioni clinicamente rilevanti nelle concentrazioni plasmatiche di lacosamide, indicando quindi che tale via metabolica è di scarsa importanza. La concentrazione plasmatica di O-demetil-lacosamide è approssimativamente pari al 15 % della concentrazione plasmatica di lacosamide. Questo metabolita principale non ha alcuna attività farmacologica nota.

### Eliminazione

Le principali vie di eliminazione di lacosamide dal circolo sistemico sono rappresentate dall'escrezione renale e dalla biotrasformazione. In seguito a somministrazione orale ed endovenosa di lacosamide marcato, approssimativamente il 95 % della radioattività somministrata è stata riscontrata nelle urine e meno dello 0,5 % nelle feci. L'emivita di lacosamide è di circa 13 ore. La farmacocinetica è dose-dipendente e costante nel tempo, con scarsa variabilità intra- ed inter-paziente. In seguito a doppia somministrazione giornaliera, lo stato stazionario (steady state) è raggiunto nell'arco di 3 -giorni. La concentrazione plasmatica aumenta con un fattore di accumulazione approssimativamente pari a 2.

Una singola dose di carico di 200 mg determina concentrazioni allo steady-state paragonabili a quelle della somministrazione giornaliera di due dosi orali di 100 mg.

## Farmacocinetica in categorie speciali di pazienti

### *Sesso*

Studi clinici indicano che il sesso non influenza in maniera rilevante la concentrazione plasmatica di lacosamide.

### *Compromissione renale*

L'AUC di lacosamide aumenta approssimativamente del 30 % in pazienti con compromissione renale lieve e moderata e del 60 % in pazienti con compromissione renale severa e in pazienti con nefropatia allo stadio terminale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la  $C_{max}$  rimane invariata.

L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente lacosamide dal plasma. La riduzione dell'AUC di lacosamide è di circa il 50 % a seguito di un trattamento di emodialisi di 4 ore. Di conseguenza, si raccomanda una dose supplementare in pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.2). La concentrazione plasmatica del metabolita O-demetilato è risultata aumentata di diverse volte in pazienti con compromissione renale moderata e severa. Nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, in assenza di emodialisi, i livelli del metabolita erano aumentati ed in continua crescita durante le 24 ore di campionamento. Non è noto se l'aumentata concentrazione plasmatica del metabolita nella nefropatia allo stadio terminale possa dar luogo a reazioni avverse, ma non è stata identificata alcuna attività farmacologica di tale metabolita.

### *Compromissione epatica*

Soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) hanno presentato concentrazioni plasmatiche di lacosamide più elevate (AUC<sub>norm</sub> incrementata approssimativamente del 50 %). L'esposizione più elevata è risultata essere in parte dovuta a una ridotta funzionalità renale nei soggetti studiati. Si stima che la riduzione della clearance non renale in tali pazienti sia responsabile di un incremento del 20 % della AUC di lacosamide. La farmacocinetica di lacosamide non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani (oltre i 65 anni di età)*

In uno studio in soggetti anziani di entrambi i sessi, che ha incluso 4 pazienti al di sopra dei 75 anni, l'AUC è risultata aumentata circa del 30 % negli uomini e del 50 % nelle donne, rispetto a soggetti giovani di sesso maschile. Ciò è dovuto in parte al minor peso corporeo. La differenza normalizzata per il peso corporeo è del 26 e del 23 %, rispettivamente. È stato inoltre osservato un aumento nella variabilità dell'esposizione al medicinale. In questo studio, la clearance renale di lacosamide è risultata solo lievemente ridotta nei pazienti anziani.

Non è ritenuta necessaria una riduzione generale della dose, a meno che non sia indicata a causa di una ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

### *Popolazione pediatrica*

Il profilo farmacocinetico di lacosamide nella popolazione pediatrica è stato determinato in un'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando dati sparsi sulla concentrazione plasmatica, ottenuti in sei studi clinici randomizzati controllati con placebo e cinque studi in aperto su 1655 pazienti adulti e pediatrici con epilessia di età compresa tra 1 mese e 17 anni. Tre di questi studi sono stati condotti su adulti, 7 su pazienti pediatrici e 1 su una popolazione mista. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrati due volte al giorno e non dovevano superare i 600 mg/die.

La clearance plasmatica tipica era stimata essere di 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h e 1,34 L/h rispettivamente per i pazienti pediatrici di peso di 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,74 L/h negli adulti (70 kg di peso corporeo).

L'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita su pochi campioni farmacocinetici provenienti dallo studio su PGTCs ha evidenziato un'esposizione analoga tra pazienti con PGTCs e pazienti con crisi a esordio parziale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità, le concentrazioni plasmatiche di lacosamide ottenute erano simili o di poco superiori a quelle osservate nei pazienti, lasciando margini bassi o non lasciando margine ulteriore per quanto riguarda l'esposizione nell'uomo.

Uno studio di *safety pharmacology* in cui lacosamide è stato somministrato per via endovenosa a cani anestetizzati ha mostrato incrementi transitori dell'intervallo PR e della durata del complesso QRS, oltre a diminuzioni pressorie dovute molto probabilmente a un effetto cardiodepressivo. Queste alterazioni transitorie hanno avuto inizio nello stesso intervallo di concentrazioni ottenuto in seguito alla somministrazione della dose massima raccomandata. In cani anestetizzati e in scimmie *Cynomolgus* sono stati osservati un rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, blocco atrio-ventricolare e dissociazione atrio-ventricolare a dosi comprese tra 15-60 mg/kg, somministrate per via endovenosa.

In studi di tossicità a dosi ripetute, alterazioni epatiche lievi e reversibili sono state osservate nei ratti a partire da esposizioni 3 volte superiori ai livelli clinici di esposizione. Tali modifiche includevano un aumento di peso del fegato, ipertrofia degli epatociti, aumento dei livelli sierici degli enzimi epatici ed incremento dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi. Ad eccezione dell'ipertrofia degli epatociti, non sono state rilevate ulteriori alterazioni istopatologiche.

In studi della tossicità riproduttiva e dello sviluppo nei roditori e nei conigli, gli unici effetti teratogeni riscontrati riguardavano un aumento nel numero di cuccioli nati morti e di morti perinatali, e una leggera riduzione delle dimensioni della figliata viva e del peso corporeo nei ratti a dosi materno-tossiche corrispondenti a un'esposizione sistemica simile a quella riscontrata nella pratica clinica. Dal momento che non è stato possibile testare livelli di esposizione più elevati negli animali a causa della materno-tossicità di queste dosi, i dati non sono sufficienti per stabilire il potenziale embrio-fetotossico e teratogenico di lacosamide.

Studi effettuati nei ratti indicano che lacosamide e/o i suoi metaboliti attraversano velocemente la placenta.

Nei ratti e cani giovani, i tipi di tossicità non differiscono qualitativamente da quelli osservati negli animali adulti. Nei ratti giovani è stato osservato un peso corporeo ridotto a livelli di esposizione sistemica simili all'esposizione clinica prevista. Nei cani giovani si iniziavano a osservare segni clinici a carico del SNC transitori e correlati alla dose a livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica prevista

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per iniezioni  
Cloruro di sodio  
Sodio cloruro  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

La soluzione è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a temperature fino a 25 °C e a 2-8 °C se miscelata con i diluenti indicati nel paragrafo 6.6 e conservata in sacche di policloruro di vinile (PVC). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e la durata di conservazione del prodotto fino al suo

utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore; il prodotto deve essere conservato per un tempo solitamente non superiore a 24 ore a temperatura tra 2 e 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche, controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non necessita di condizioni di conservazione particolari.  
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro incolore di tipo I con un tappo di chiusura di gomma di bromobutile e sigilli in alluminio arancione.  
Confezioni da 1x20 ml, 5x20 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto contenente corpi estranei o con un'alterazione del colore non deve essere usato. Questo medicinale è monouso, qualsiasi quantitativo di soluzione inutilizzata deve essere gettato. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Lacosamide Adroiq soluzione per infusione è fisicamente compatibile e chimicamente stabile per almeno 24 ore quando miscelato con i seguenti diluenti e conservato in sacche di PVC a temperature non superiori ai 25 °C.

Diluenti:

Cloruro di sodio 9 mg/mL (0.9 %) soluzione iniettabile

Glucosio 50 mg/mL (5 %) soluzione iniettabile

Ringer lattato soluzione iniettabile.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Extrovis EU Ltd.  
Pátriárka utca 14.  
2000, Szentendre  
Ungheria

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1732/001

EU/1/23/1732/002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 maggio 2023

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pharma Pack Hungary Kft.  
Vasút u. 13.  
Budaörs  
H-2040 Ungheria

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio esterno**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml soluzione per infusione  
lacosamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di lacosamide.  
1 flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di lacosamide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene cloruro di sodio, acido cloridrico, acqua per iniezioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

5 flaconcini x 20 ml di soluzione per infusione  
1 flaconcino x 20 ml di soluzione per infusione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso  
Monouso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Questo medicinale non necessita di condizioni di conservazione particolari.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Extrovis EU Ltd.  
Pátriárka utca 14.  
2000 Szentendre  
Ungheria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****Flacone****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lacosamide Adroiq 10 mg/ml soluzione per infusione  
lacosamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di lacosamide.  
1 flaconcinoda 20 ml contiene 200 mg di lacosamide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene cloruro di sodio, acido cloridrico, acqua per iniezioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

200 mg/20 ml di soluzione per infusione

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò endovenoso

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Questo medicinale non necessita di condizioni di conservazione particolari.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Extrovis EU Ltd.  
Pátriárka utca 14.  
2000 Szentendre  
Ungheria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Lacosamide Adroiq 10 mg/ml soluzione per infusione lacosamide

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Lacosamide Adroiq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lacosamide Adroiq
3. Come usare Lacosamide Adroiq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lacosamide Adroiq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Lacosamide Adroiq e a cosa serve**

##### **Cos'è Lacosamide Adroiq**

Lacosamide Adroiq contiene lacosamide. Essa appartiene a un gruppo di medicinali chiamati “medicinali antiepilettici”. Questi medicinali sono usati per trattare l'epilessia.

- Questo medicinale le è stato dato per ridurre il numero di attacchi (crisi epilettiche) di cui soffre.

##### **A cosa serve Lacosamide Adroiq**

- Lacosamide Adroiq è utilizzato:
  - da solo e in associazione con altri medicinali antiepilettici in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età, per trattare una determinata forma di epilessia caratterizzata dal verificarsi di crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria. In questo tipo di epilessia, le crisi coinvolgono prima un solo lato del suo cervello. Tuttavia, esse possono poi diffondersi ad aree più ampie di entrambi i lati del suo cervello;
  - in associazione con altri medicinali antiepilettici in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età, per trattare le crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (crisi epilettiche complesse, inclusa la perdita di coscienza) in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (il tipo di epilessia che si ritiene abbia una causa genetica).

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Lacosamide Adroiq**

##### **Non usi Lacosamide Adroiq**

- se è allergico a lacosamide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se non è sicuro di essere allergico, consulti il medico;
- se ha un particolare tipo di problema del battito cardiaco chiamato blocco AV di secondo o terzo grado.

Non usi Lacosamide Adroiq se rientra in uno dei suddetti casi. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Lacosamide Adroiq se:

- ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone trattate con farmaci

antiepilettici come lacosamide ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Se dovesse avere uno di questi pensieri in qualsiasi momento, informi immediatamente il medico.

- ha un problema cardiaco che riguarda il battito del suo cuore e ha spesso un battito cardiaco particolarmente lento, veloce o irregolare (ad esempio blocco AV, fibrillazione e flutter atriale)
- ha una grave patologia cardiaca, come insufficienza cardiaca o ha avuto un infarto.
- soffre spesso di capogiri o cade. Lacosamide Adroiq può causare capogiri - questo può aumentare il rischio di ferite accidentali o cadute. Ciò significa che deve fare attenzione fino a quando non si sarà abituato agli effetti di questo medicinale.

Se rientra in uno dei casi di cui sopra (o non ne è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Lacosamide Adroiq.

Se sta assumendo Lacosamide Adroiq, si rivolga al medico nel caso in cui dovesse avere una crisi di tipo diverso o le crisi esistenti dovessero peggiorare.

Se sta assumendo Lacosamide Adroiq e manifesta sintomi di battito cardiaco anomalo (come battito cardiaco lento, accelerato o irregolare, palpitazioni, respiro affannoso, sensazione di stordimento e svenimento), consulti immediatamente il medico (vedere paragrafo 4).

### **Bambini**

Lacosamide Adroiq non è raccomandato per bambini al di sotto dei 2 anni di età con epilessia caratterizzata da crisi ad esordio parziale e non è raccomandato per i bambini al di sotto dei 4 anni di età con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie. Questo perché non si sa ancora se funzioni e se sia sicuro per i bambini in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Lacosamide Adroiq**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali che influenzano il cuore: questo perché anche Lacosamide Adroiq può influenzare il suo cuore:

- medicinali per trattare le malattie del cuore;
- medicinali che possono allungare l'“intervallo P-R” in una scansione cardiaca (ECG o elettrocardiogramma), come medicinali per l'epilessia o per il dolore, chiamati carbamazepina, lamotrigina o pregabalin;
- medicinali usati per trattare alcune forme di irregolarità del battito cardiaco o di insufficienza cardiaca.

Se rientra in uno dei casi di cui sopra (o non ne è sicuro) si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Lacosamide Adroiq.

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti farmaci - questo perché essi possono aumentare o diminuire l'effetto di Lacosamide Adroiq sul suo corpo:

- medicinali per infezioni fungine come fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo;
- un medicinale per l'HIV come ritonavir;
- medicinali per le infezioni batteriche come claritromicina o rifampicina;
- un medicinale a base di erbe usato per trattare l'ansia lieve e la depressione chiamato erba di San Giovanni

Se rientra in uno dei casi di cui sopra (o non ne è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Lacosamide Adroiq.

### **Lacosamide Adroiq con alcol**

Come misura precauzionale di sicurezza, non usi Lacosamide Adroiq con alcol.

### **Gravidanza e allattamento**

Le donne in età fertile devono discutere con il medico l'uso di misure contraccettive.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Si raccomanda di non usare Lacosamide Adroiq durante la gravidanza, poiché gli effetti di Lacosamide Adroiq sul feto non sono noti.

Si raccomanda di non allattare durante l'assunzione di Lacosamide Adroiq, in quanto Lacosamide Adroiq passa nel latte materno.

Consulti immediatamente il medico se è in gravidanza o sta pianificando una gravidanza. La aiuterà a decidere se deve usare Lacosamide Adroiq o meno.

Non interrompa il trattamento senza aver consultato prima il medico, in quanto ciò può causare un aumento degli attacchi (crisi). Un peggioramento della sua malattia può essere dannoso anche per il suo bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non guidi veicoli, non utilizzi la bicicletta, strumenti o macchinari finché non ha verificato in che modo questo medicinale agisce su di lei. Questo perché Lacosamide Adroiq può causare capogiro o visione offuscata.

### **Lacosamide Adroiq contiene sodio**

Questo medicinale contiene 59,8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino, pari al 3 % della dose massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto.

## **3. Come usare Lacosamide Adroiq**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Altre forme di questo medicinale potrebbero essere più adatte ai bambini: chieda al medico o al farmacista.

### **Usare Lacosamide Adroiq**

- Lacosamide Adroiq può essere somministrato:
  - con un'infusione endovenosa in cui il medicinale viene somministrato in vena da un medico o da un infermiere. Il medicinale viene somministrato nell'arco di 15-60 minuti.

Il medico deciderà per quanti giorni effettuare le infusioni.

- È stato sperimentato il ricorso a infusioni di lacosamide due volte al giorno per un massimo di 5 giorni. Per un trattamento più prolungato lacosamide è disponibile in compresse e sciroppo.

Quando si passa dall'infusione all'assunzione del farmaco per bocca (o viceversa), la quantità totale da assumere ogni giorno e la frequenza rimangono invariate.

- Usi lacosamide due volte ogni giorno (a circa 12 ore di distanza).
- Cerchi di usarlo circa alla stessa ora ogni giorno.

### **Quanto usarne**

Qui di seguito sono elencate le normali dosi raccomandate di Lacosamide Adroiq per le diverse fasce d'età e di peso. Il medico le può prescrivere una dose diversa se soffre di problemi ai reni o al fegato.

### **Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e adulti**

#### Quando usa Lacosamide Adroiq da solo

- La dose iniziale di Lacosamide Adroiq è solitamente di 50 mg due volte al giorno.
- Il trattamento con Lacosamide Adroiq può anche iniziare con una dose di 100 mg di Lacosamide Adroiq due volte al giorno.
- Il medico può aumentare la sua dose giornaliera di 50 mg due volte al giorno ogni settimana, fino a raggiungere una dose di mantenimento, compresa fra 100 mg e 300 mg due volte al giorno.

#### Quando usa Lacosamide Adroiq con altri medicinali antiepilettici

- La dose iniziale di Lacosamide Adroiq è solitamente di 50 mg due volte al giorno.
- Il medico può aumentare la dose giornaliera di 50 mg due volte al giorno ogni settimana. Ciò fino a raggiungere una dose di mantenimento, compresa fra 100 mg e 200 mg due volte al

giorno.

- Se pesa 50 kg o più, il medico può decidere di iniziare il trattamento con Lacosamide Adroiq con una singola dose “di carico” di 200 mg. 12 ore più tardi inizierebbe quindi la sua dose di mantenimento.

### **Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg**

- *Nel trattamento delle crisi ad esordio parziale:* da notare che Lacosamide Adroiq non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.
- *Nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie:* da notare che Lacosamide Adroiq non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 4 anni di età.

### Quando usa Lacosamide Adroiq da solo

- Il medico deciderà la dose di Lacosamide Adroiq in base al peso corporeo.
- La dose iniziale abituale è di 1 mg (0,1 ml) per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.
- Il medico può poi aumentare la dose di due volte al giorno di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo ogni settimana, fino a raggiungere la dose di mantenimento.
- Di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio che includono la dose massima raccomandata, esclusivamente a titolo informativo. Sarà il medico a stabilire la dose giusta per il paziente.

Da usare due volte al giorno per bambini a partire dai 2 anni di età con peso compreso tra 10 e meno di 40 kg

<b>Peso</b>	<b>Settimana 1 Dose iniziale 0,1 ml/kg</b>	<b>Settimana 2 0,2 ml/kg</b>	<b>Settimana 3 0,3 ml/kg</b>	<b>Settimana 4 0,4 ml/kg</b>	<b>Settimana a 5 0,5 ml/kg</b>	<b>Settimana 6 Dose massima raccomandat a: 0,6 ml/kg</b>
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

Da usare due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 40 e meno di 50 kg:

<b>Peso</b>	<b>Settimana 1 Dose iniziale: 0,1 ml/kg</b>	<b>Settimana 2 0,2 ml/kg</b>	<b>Settimana 3 0,3 ml/kg</b>	<b>Settimana 4 0,4 ml/kg</b>	<b>Settimana 5 Dose massima raccomandata: 0,5 ml/kg</b>
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

### Quando usa Lacosamide Adroiq con altri farmaci antiepilettici

- Il medico deciderà la dose di Lacosamide Adroiq in base al peso corporeo.
- Per bambini e adolescenti con peso compreso tra 10 e meno di 50 kg, la dose iniziale abituale è di 1 mg (0,1 ml) per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.
- Il medico può poi aumentare la dose di due volte al giorno di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo ogni settimana, fino a raggiungere la dose di mantenimento.
- Di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio che includono la dose massima raccomandata, esclusivamente a titolo informativo. Sarà il medico a stabilire la dose giusta per il paziente.

Da usare due volte al giorno per bambini a partire dai 2 anni di età con peso compreso tra 10 e meno di 20 kg

Peso	Settimana 1 Dose iniziale 0,1 ml/kg	Settimana 2 0,2 ml/kg	Settimana 3 0,3 ml/kg	Settimana 4 0,4 ml/kg	Settimana 5 0,5 ml/kg	Settimana 6 Dose massima raccomandata: 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

Da usare due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 20 e meno di 30 kg:

Peso	Settimana 1 Dose iniziale: 0,1 ml/kg	Settimana 2 0,2 ml/kg	Settimana 3 0,3 ml/kg	Settimana 4 0,4 ml/kg	Settimana 5 Dose massima raccomandata: 0,5 ml/kg
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

Da usare due volte al giorno per bambini e adolescenti con peso compreso tra 30 e meno di 50 kg:

Peso	Settimana 1 Dose iniziale: 0,1 ml/kg	Settimana 2 0,2 ml/kg	Settimana 3 0,3 ml/kg	Settimana 4 Dose massima raccomandata: 0,4 ml/kg
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

#### Se interrompe l'uso di Lacosamide Adroiq

Se il medico decide di farle interrompere la terapia con Lacosamide Adroiq, diminuirà la dose gradualmente, per evitare una recidiva o un peggioramento dell'epilessia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati a carico del sistema nervoso, come il capogiro, possono essere più frequenti dopo una singola dose "di carico".

**Si rivolga al medico o al farmacista se soffre di uno dei seguenti sintomi:**

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

- Mal di testa;
- Sensazione di capogiro o nausea;
- Visione doppia (diplopia).

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

- Brevi spasmi in un muscolo o un gruppo di muscoli (crisi miocloniche);
- Difficoltà nel coordinare i movimenti o nel camminare;
- Problemi nel mantenere l'equilibrio, tremori, formicolio (parestesia) o spasmi muscolari, facilità di caduta e di procurarsi lividi;
- Problemi di memoria, difficoltà nel pensare o nel trovare le parole, confusione;
- Movimenti rapidi e incontrollati degli occhi (nistagmo), vista offuscata;
- Sensazione di "giramento" (vertigine), ebbrezza;
- Vomito, secchezza della bocca, stitichezza, indigestione, eccesso di gas nello stomaco o

- nell'intestino, diarrea;
- Riduzione del tatto o della sensibilità, difficoltà di articolare parole, disturbo dell'attenzione;
- Rumori nell'orecchio come ronzii, trilli o fischi;
- Irritabilità, difficoltà nel dormire, depressione;
- Sonnolenza, stanchezza o debolezza (astenia);
- Prurito, eruzione cutanea.

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

- Riduzione della frequenza cardiaca, palpitazioni, battito irregolare o altri cambiamenti nell'attività elettrica del suo cuore (disturbo della conduzione cardiaca);
- Sensazione esagerata di benessere, vedere e/o sentire cose che non sono presenti;
- Reazione allergica in seguito all'assunzione del medicinale, orticaria;
- Gli esami del sangue possono mostrare funzione epatica anormale, danno epatico;
- Pensieri autolesionisti o di suicidio, tentativo di suicidio: informi immediatamente il medico;
- Sensazione di rabbia o agitazione;
- Pensieri anormali o perdita del contatto con la realtà;
- Reazione allergica grave che causa il rigonfiamento del volto, della gola, delle mani, dei piedi, delle caviglie o della parte bassa delle gambe;
- Svenimento;
- Movimenti involontari anormali (discinesia).

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Battito cardiaco accelerato (tachiaritmia ventricolare);
- Mal di gola, febbre alta e soffrire di un numero maggiore d'infezioni rispetto al solito. Gli esami del sangue possono mostrare una grave diminuzione del numero di cellule di una specifica classe di globuli bianchi (agranulocitosi);
- Reazione cutanea grave che può includere febbre alta e altri sintomi simili all'influenza, un'eruzione cutanea del viso, eruzione cutanea estesa, ghiandole gonfie (linfonodi ingrossati). Gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli degli enzimi epatici e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia);
- Un'eruzione cutanea estesa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson) ed una forma più grave che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (necrolisi epidermica tossica);
- Convulsione.

### **Altri effetti indesiderati quando somministrato come infusione endovenosa**

Posso esserci effetti indesiderati a livello locale.

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

- Dolore o fastidio o irritazione nel sito di iniezione.

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

- Rossore nel sito di iniezione.

### **Altri effetti indesiderati nei bambini**

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini sono stati febbre (piressia), naso che cola (nasofaringite), mal di gola (faringite), mangiare meno del solito (appetito ridotto), cambiamenti nel comportamento, comportamento diverso dal normale (comportamento anormale) e mancanza di energia (letargia). La sonnolenza è un effetto indesiderato molto comune nei bambini e può interessare più di 1 bambino su 10.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Lacosamide Adroiq**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sulla flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Ogni flaconcino di Lacosamide Adroiq soluzione per infusione deve essere utilizzata una sola volta (monouso). La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Si deve utilizzare solo una soluzione limpida, priva di particelle e di decolorazioni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Lacosamide Adroiq**

- Il principio attivo è lacosamide. 1 ml di Lacosamide Adroiq soluzione per infusione contiene 10 mg di lacosamide. 1 flaconcino contiene 20 ml di Lacosamide Adroiq soluzione per infusione, pari a 200 mg di lacosamide.
- Gli altri componenti sono: cloruro di sodio, acido cloridrico, acqua per iniezioni.
- Vedere paragrafo 2: Questo medicinale contiene 59,8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino.

#### **Descrizione dell'aspetto di Lacosamide Adroiq e contenuto della confezione**

- Lacosamide Adroiq soluzione per infusione è una soluzione chiara e incolore.

Lacosamide Adroiq soluzione per infusione è disponibile in confezioni da 1 o 5 flaconcini. Ogni flaconcino contiene 20 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Extrovis EU Ltd.  
Pátriárka utca 14.  
2000 Szentendre  
Ungheria

#### **Produttore**

Pharma Pack Hungary Kft.  
Vasút u. 13.  
2040 Budaörs  
Ungheria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Zentiva Spain S.L.U.  
Tel: +34 91 111 58 93  
[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)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Extrovis EU Ltd.  
Sími: +41 41 740 1120

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Extrovis EU Ltd.  
Tel: +41 41 740 1120

[pv@extrovis.com](mailto:pv@extrovis.com)

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
[PV-Italy@zentiva.com](mailto:PV-Italy@zentiva.com)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

[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)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Ogni flaconcino di Lacosamide AdroiQ soluzione per infusione deve essere utilizzato una sola volta (uso singolo). Ogni eventuale soluzione inutilizzata deve essere gettata (vedere paragrafo 3).

Lacosamide AdroiQ soluzione per infusione può essere somministrato senza ulteriore diluizione, oppure può essere diluito con le seguenti soluzioni: cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), glucosio 50 mg/mL (5 %), oppure in soluzione di Ringer lattato.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni precedenti all'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero essere superiori a 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che la diluizione sia stata eseguita in condizioni di asepsi controllate e validate.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature fino a 25 °C e a 2-8 °C per il prodotto miscelato con questi diluenti e conservato in contenitori di vetro o sacche di policloruro di vinile (PVC).