ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Compresse rosa rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 10,4 mm x 4,9 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "50" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Compresse giallo scuro rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 13,2 mm x 6,1 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "100" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Compresse color salmone rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 15,1 mm x 7,0 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "150" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
Compresse blu rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 16,6 mm x 7,8 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "200" sul lato opposto della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 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

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno (di solito una volta al mattino ed una volta alla sera).
Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.
Nel caso in cui si salti una dose, il paziente deve essere istruito ad assumere immediatamente la dose dimenticata ed assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Se il paziente si rende conto della dose dimenticata a meno di 6 ore da quella successiva, egli deve essere istruito ad attendere fino al consueto orario programmato per la dose di lacosamide successiva. I pazienti non devono assumere una doppia dose.

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

La tabella seguente riassume la dose raccomandata per gli adolescenti e per i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e per gli adulti. Ulteriori dettagli sono riportati nella tabella seguente.

	Monoterapia	Terapia aggiuntiva
Dose iniziale	100 mg/die o 200 mg/die	100 mg/die
Dose di carico singola (se applicabile)	200 mg	200 mg
Titolazione (incremento della dose)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali
Dose massima raccomandata	fino a 600 mg/die	fino a 400 mg/die

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno 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 ad una dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg due volte al giorno (600 mg/die).
In pazienti che hanno raggiunto una dose superiore a 400 mg/die e che necessitano di un ulteriore medicinale antiepilettico, si deve seguire la posologia sottostante che è raccomandata per la terapia aggiuntiva.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
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 ad una dose massima raccomandata di 400 mg/die (200 mg due volte al giorno).

Inizio del trattamento con lacosamide con una dose di carico (monoterapia iniziale o conversione alla monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento

delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
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 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
In base alla pratica clinica corrente, nel caso in cui lacosamide debba essere sospesa, si raccomanda di farlo gradualmente (es. scalare la dose giornaliera di 200 mg ogni settimana).
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.

<u>Popolazioni speciali</u>

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 di AUC (vedere il paragrafo seguente "Compromissione renale" ed 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 aggiustamento della dose in pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale di grado lieve e moderato (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 titolazione della dose (> 200 mg al giorno).
Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione renale grave ($CL_{CR} \leq$ 30 ml/min) o con insufficienza renale allo stadio finale, si raccomanda una dose massima di 250 mg/die e la titolazione della dose deve essere eseguita 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 grave compromissione renale ($CL_{CR} \leq$ 30 ml/min) e in quelli con insufficienza renale allo stadio finale, 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 utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi. Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale 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 titolazione 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 titolazione 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 grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve

essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Può risultare necessario un aggiustamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la formulazione e il dosaggio più appropriati in base a peso e dose.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg
La posologia per gli adolescenti e i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg è la stessa che negli adulti (vedi sopra).

Bambini (dai 4 anni di età) e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
La dose è determinata sulla base del peso corporeo. Si raccomanda pertanto di iniziare la terapia con lo sciroppo per poi passare alle compresse, se lo si desidera.

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata a una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.
La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 40 kg, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 40 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in monoterapia per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 40 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 40 kg fino a < 50 kg	fino a 10 mg/kg/die

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.
La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 20 kg, a causa di una maggiore clearance rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 20 e i 30 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die e nei bambini di peso compreso fra i 30 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 8 mg/kg/die, sebbene in studi in aperto (vedere i paragrafi 4.8 e 5.2), una dose fino a 12 mg/kg/die sia stata utilizzata da un piccolo numero di questi bambini.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in terapia aggiuntiva per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 20 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 20 kg	fino a 10 mg/kg/die

fino a < 30 kg	
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 30 kg fino a < 50 kg	fino a 8 mg/kg/die

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.

Bambini di età inferiore ai 4 anni
La sicurezza e l'efficacia di lacosamide nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di lacosamide sono per uso orale.
Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad 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

Idea e comportamento suicida

Sono stati riportati casi di idea 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 idea 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 idea 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 idea 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 somministrata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti quali pazienti con disturbi della conduzione cardiaca noti o con gravi cardiopatie (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 influenzino la 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 titolazione di lacosamide allo steady state.

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

Nell'esperienza post-marketing, 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 proaritimiche 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 PGTCS, in particolare in fase di titolazione. 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 pediatrici con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti trattati con medicinali che notoriamente portano ad 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 trasportata 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 del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno).
L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo ad 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 ad 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 la rifampicina o l'erba di San Giovanni (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 ed acido valproico. I livelli plasmatici di lacosamide non sono stati alterati dalla carbamazepina e dall'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 della 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

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed 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 somministrata 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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 non devono guidare o utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi fino a che non hanno familiarizzato con gli effetti di lacosamide sulla loro abilità di eseguire queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base ad una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo in terapia aggiuntiva, condotti in 1308 pazienti con crisi ad esordio parziale, il 61,9 % dei pazienti randomizzati al gruppo lacosamide ed il 35,2 % di quelli randomizzati al gruppo placebo hanno riportato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.
In tutti questi studi 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 a carbamazepina a rilascio controllato (RC), le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica e PGTCS è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo su crisi ad esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTCS 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 idea 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-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 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.

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

		Dispepsia Bocca secca Diarrea		
Patologie epatobiliari			Anormalità nei test di funzionalità epatica[2] Aumento degli enzimi epatici (> 2x LSN) [1]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea[1]	Angioedema[1] Orticaria[1]	Sindrome di Stevens-Johnson[1] Necrolisi epidermica tossica[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Affaticamento Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

[1] Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.
[2] Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.
[3] Riportate in studi su PGTCS.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'utilizzo di lacosamide è associato ad 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, dello 0,7 %, 0 %, 0,5 % e 0 % nei gruppi lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, rispettivamente. 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-marketing.
Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stata messa 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 stata messa 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-marketing.

Anormalità nei test di laboratorio
Negli studi clinici con lacosamide controllati verso placebo sono state osservate anormalità nei test di funzionalità epatica in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale che assumevano concomitantemente da 1 a 3 medicinali antiepilettici. Incrementi della ALT fino a ≥ 3x LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7 % (7/935) dei pazienti trattati con Vimpat 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 studi controllati con placebo (vedere dettagli dello studio al paragrafo 5.1) e in aperto (n = 408) in terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 4 anni di età con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse (sonnolenza, vomito e crisi convulsive) risulti aumentata e siano state riportate reazioni avverse aggiuntive (rinofaringite, piressia, faringite, riduzione dell'appetito, letargia e anomalie del comportamento) nei pazienti pediatrici: rinofaringite (15,7 %), vomito (14,7 %), sonnolenza (14,0 %), capogiro (13,5 %), piressia (13,0 %), convulsione (7.8 %) riduzione dell'appetito (5,9 %), faringite (4,7 %), letargia (2,7 %) e anomalie del comportamento (1,7 %).
Il 67,8 % dei pazienti randomizzati a lacosamide ed il 58,1 % dei pazienti randomizzati al placebo ha riportato almeno 1 reazione avversa.
La funzione comportamentale, cognitiva ed emotiva è stata misurata tramite i questionari Achenbach CBCL e BRIEF che sono stati applicati al basale e nel corso degli studi, ed è rimasta essenzialmente stabile nel corso degli studi.

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 (≥ 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 ≥ 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 in 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 ad 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 ed ha ritardato l'insorgere del kindling.
In studi pre-clinici, lacosamide, in combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica (crisi ad 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 ad esordio parziale non provocate con o senza generalizzazione secondaria. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina RC o a lacosamide, fornite in compresse, in un rapporto 1:1. La dose era basata sulla risposta alle dosi che variavano da 400 a 1200 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 del 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 77,8 % per i pazienti trattati con lacosamide e 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 ad 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 titolazione 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 ad 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 ad 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 % 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 ad esordio parziale.

<u>Popolazione pediatrica</u>

Le crisi ad esordio parziale hanno un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 4 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 4 anni di età è stata estrapolata da dati di adolescenti e adulti con crisi ad 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 controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio consisteva in un periodo basale di 8 settimane seguito da un periodo di titolazione di 6 settimane. I pazienti idonei, con regime posologico stabile costituito da 1 a ≤ 3 medicinali antiepilettici, e che ancora presentavano almeno 2 crisi epilettiche ad 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 titolazione, le dosi di lacosamide sono state aggiustate 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 ad 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 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 ad 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 ad 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio 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 titolazione di 6 settimane e un periodo di mantenimento di 18 settimane). I pazienti idonei in terapia con una dose stabile di 1-3 farmaci 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, e rispettivamente 9 e 16 pazienti con placebo).
I pazienti sono stati sottoposti a titolazione 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.

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		
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 pediatrici erano coerenti con i risultati della popolazione generale per gli endpoint primari, secondari e per altri endpoint di efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lacosamide è rapidamente e completamente assorbita in seguito a somministrazione orale. La biodisponibilità orale di lacosamide compresse è prossima al 100 %. In seguito a somministrazione orale, la concentrazione plasmatica di lacosamide immodificata aumenta rapidamente e raggiunge la C_{max} approssimativamente tra 0,5 e 4 ore dopo l'assunzione. Vimpat compresse e Vimpat sciroppo orale sono bioequivalenti. Velocità ed entità dell'assorbimento non sono influenzate dal cibo.

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 immodificata (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 marcata, 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 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 grave e in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.
L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente la 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 ad 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 grave. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale, 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 nell'insufficienza renale allo stadio finale possa dar luogo ad eventi avversi, 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_{norm} incrementata approssimativamente del 50 %). L'esposizione più elevata è risultata essere in parte dovuta ad 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 grave (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 uno studio randomizzato, controllato con placebo e tre studi in aperto su 414 bambini con epilessia di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno, con un massimo di 600 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.
La clearance plasmatica tipica era stimata essere di 1,04 L/h, 1,32 L/h e 1,86 L/h rispettivamente per i bambini di peso di 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 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 ad 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 stata somministrata 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 ad 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 dosi 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 ad 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 prontamente 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 ad 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

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone (poliplasdone XL-10 di grado farmaceutico)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Indigotina (E132)

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172), Ossido di ferro rosso (E172), Ossido di ferro nero (E172)

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 56 e 168 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compressa rivestita con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 56 e 168 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compressa rivestita con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28 e 56 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56 compresse) compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compressa rivestita con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per

bambini.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28 e 56 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56 compresse) compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compressa rivestita con film in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
Confezioni da 60 compresse rivestite con film in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006
EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031
EU/1/08/470/032
EU/1/08/470/033

EU/1/08/470/034
EU/1/08/470/035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2008
Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2013

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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Confezione di inizio terapia (solo in adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e adulti)
Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Compresse rosa rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 10,4 mm x 4,9 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "50" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Compresse giallo scuro rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 13,2 mm x 6,1 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "100" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Compresse color salmone rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 15,1 mm x 7,0 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "150" sul lato opposto della compressa.

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
Compresse blu rivestite con film, di forma ovale, delle dimensioni approssimative di 16,6 mm x 7,8 mm e con la scritta "SP" impressa su un lato e la scritta "200" sul lato opposto della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età di peso pari o superiore ai 50 kg e in adulti con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età di peso pari o superiore ai 50 kg e in adulti con epilessia;
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) in adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età di peso pari o superiore ai 50 kg e in adulti con epilessia generalizzata idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno (di solito una volta al mattino ed una volta alla sera).
Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.
Nel caso in cui si salti una dose, il paziente deve essere istruito ad assumere immediatamente la dose dimenticata ed assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Se il paziente si rende conto della dose dimenticata a meno di 6 ore da quella successiva, egli deve essere istruito ad attendere fino al consueto orario programmato per la dose di lacosamide successiva. I pazienti non devono assumere una doppia dose.

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

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno 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 ad una dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg due volte al giorno (600 mg/die).
In pazienti che hanno raggiunto una dose superiore a 400 mg/die e che necessitano di un ulteriore medicinale antiepilettico, si deve seguire la posologia sottostante che è raccomandata per la terapia aggiuntiva.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
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 ad una dose massima raccomandata di 400 mg/die (200 mg due volte al giorno).

La confezione di inizio terapia di Vimpat contiene 4 diverse confezioni (una per ogni dosaggio), ciascuna contenente 14 compresse, utili per le prime 2-4 settimane di terapia, a seconda della risposta clinica e della tollerabilità del paziente.
Le confezioni sono contrassegnate con la dicitura “settimana 1 (2, 3 o 4)”.
Il primo giorno, il paziente inizia ad assumere Vimpat compresse da 50 mg 2 volte al giorno. Durante la seconda settimana il paziente assumerà Vimpat compresse da 100 mg 2 volte al giorno.

In base alla risposta clinica e alla tollerabilità, Vimpat compresse da 150 mg potrà essere assunto 2 volte al giorno durante la terza settimana e Vimpat compresse da 200 mg 2 volte al giorno durante la quarta settimana.

Interruzione del trattamento
In base alla pratica clinica corrente, nel caso in cui lacosamide debba essere sospesa, si raccomanda di farlo gradualmente (es. scalare la dose giornaliera di 200 mg ogni settimana).
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 di AUC (vedere il paragrafo seguente "Compromissione renale" ed 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 aggiustamento della dose in pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale di grado lieve e moderato (CL_{CR} > 30 ml/min). Si raccomanda una dose massima di 250 mg/die in pazienti pediatrici di peso pari o superiore a 50 kg e in pazienti adulti con compromissione renale grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con insufficienza renale allo stadio finale. Nei pazienti pediatrici di peso inferiore ai 50 kg con grave compromissione renale ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) e in quelli con insufficienza renale allo stadio finale, 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 utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi.
Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale 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). In tutti i pazienti con compromissione renale, la titolazione deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 5.2).

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 titolazione in questi pazienti deve essere effettuata con cautela, tenendo in considerazione un'eventuale compromissione renale coesistente. 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 grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Può risultare necessario un aggiustamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

Popolazione pediatrica

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg
La posologia per gli adolescenti e i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg è la stessa che negli adulti (vedi sopra).

Bambini (dai 4 anni di età) e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Questa presentazione non è adatta per questa categoria di pazienti.

Bambini di età inferiore ai 4 anni
La sicurezza e l'efficacia di lacosamide nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora

stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di lacosamide sono per uso orale.
Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad 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

Idea e comportamento suicida

Sono stati riportati casi di idea 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 idea 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 idea 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 idea 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 somministrata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti quali pazienti con disturbi della conduzione cardiaca noti o con gravi cardiopatie (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 influenzino la 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 titolazione di lacosamide allo steady state.

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

Nell'esperienza post-marketing, 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 proaritimiche 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 PGTCS, in particolare in fase di titolazione. 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 pediatrici con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti trattati con medicinali che notoriamente portano ad 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 trasportata 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 del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno).
L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo ad 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 ad 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 la rifampicina o l'erba di San Giovanni (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 ed acido valproico. I livelli plasmatici di lacosamide non sono stati

alterati dalla carbamazepina e dall'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 della 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

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed 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 somministrata 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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 non devono guidare o utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi fino a che non hanno familiarizzato con gli effetti di lacosamide sulla loro abilità di eseguire queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base ad una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo in terapia aggiuntiva, condotti in 1308 pazienti con crisi ad esordio parziale, il 61,9 % dei pazienti randomizzati al gruppo lacosamide ed il 35,2 % di quelli randomizzati al gruppo placebo hanno riportato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.
In tutti questi studi 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.

Sulla base dell'analisi dei dati provenienti da uno studio clinico di non-inferiorità sulla monoterapia che metteva a confronto lacosamide a carbamazepina a rilascio controllato (RC), le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica e PGTCS è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo su crisi ad esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTCS 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 idea 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-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 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.

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

			enzimi epatici (> 2x LSN) [1]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea[1]	Angioedema[1] Orticaria[1]	Sindrome di Stevens-Johnson[1] Necrolisi epidermica tossica[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Affaticamento Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

[1] Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.
[2] Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.
[3] Riportate in studi su PGTCS.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'utilizzo di lacosamide è associato ad 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, dello 0,7 %, 0 %, 0,5 % e 0 % nei gruppi lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, rispettivamente. 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-marketing.
Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stata messa 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 stata messa 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-marketing.

Anormalità nei test di laboratorio
Negli studi clinici con lacosamide controllati verso placebo sono state osservate anormalità nei test di funzionalità epatica in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale che assumevano concomitantemente da 1 a 3 medicinali antiepilettici. Incrementi della ALT fino a ≥ 3x LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7 % (7/935) dei pazienti trattati con Vimpat 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 studi controllati con placebo (vedere dettagli dello studio al paragrafo 5.1) e in aperto (n = 408) in terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 4 anni di età con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse (sonnolenza, vomito e crisi convulsive) risulti aumentata e siano state riportate reazioni avverse aggiuntive (rinofaringite, piressia, faringite, riduzione dell'appetito, letargia e anomalie del comportamento) nei pazienti pediatrici: rinofaringite (15,7%), vomito (14,7%), sonnolenza (14,0%), capogiro (13,5%), piressia (13,0%), convulsione (7.8%) riduzione dell'appetito (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e anomalie del comportamento (1,7%).
Il 67,8 % dei pazienti randomizzati a lacosamide ed il 58,1 % dei pazienti randomizzati al placebo ha riportato almeno 1 reazione avversa.
La funzione comportamentale, cognitiva ed emotiva è stata misurata tramite i questionari Achenbach CBCL e BRIEF che sono stati applicati al basale e nel corso degli studi, ed è rimasta essenzialmente stabile nel corso degli studi.

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 (≥ 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 ≥ 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 in 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 ad 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 ed ha ritardato l'insorgere del kindling.
In studi pre-clinici, lacosamide, in combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica (crisi ad 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 ad esordio parziale non provocate con o senza generalizzazione secondaria. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina RC o a lacosamide, fornite in compresse, in un rapporto 1:1. La dose era basata sulla risposta alle dosi che variavano da 400 a 1200 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 del 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 77,8 % per i pazienti trattati con lacosamide e 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 ad 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 titolazione 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 ad 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 ad 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 % per il placebo, per lacosamide 200 mg/die e lacosamide 400 mg/die.

Popolazione pediatrica

Le crisi ad esordio parziale hanno un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 4 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 4 anni di età è stata estrapolata da dati di adolescenti e adulti con crisi ad 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 controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio consisteva in un periodo basale di 8 settimane seguito da un periodo di titolazione di 6 settimane. I pazienti idonei, con regime posologico stabile costituito da 1 a ≤ 3 medicinali antiepilettici, e che ancora presentavano almeno 2 crisi epilettiche ad 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 del 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 titolazione le dosi di lacosamide sono state aggiustate 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 range di dosaggio target per il periodo di mantenimento.
Per essere idonei ad 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 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 ad 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 ad 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio 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 titolazione di 6 settimane e un periodo di mantenimento di 18 settimane). I pazienti idonei in terapia con una dose stabile di 1-3 farmaci 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, e rispettivamente 9 e 16 pazienti con placebo).
I pazienti sono stati sottoposti a titolazione 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.

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		
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 pediatrici erano coerenti con i risultati della popolazione generale per gli endpoint primari, secondari e per altri endpoint di efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lacosamide è rapidamente e completamente assorbita in seguito a somministrazione orale. La biodisponibilità orale di lacosamide compresse è prossima al 100 %. In seguito a somministrazione orale, la concentrazione plasmatica di lacosamide immodificata aumenta rapidamente e raggiunge la C_{max} approssimativamente tra 0,5 e 4 ore dopo l'assunzione. Vimpat compresse e Vimpat sciroppo orale sono bioequivalenti. Velocità ed entità dell'assorbimento non sono influenzate dal cibo.

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 immodificata (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 marcata, 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 steady state è raggiunto nell'arco di 3 giorni. La concentrazione plasmatica aumenta con un fattore di accumulazione approssimativamente pari a 2.

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 grave e in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.
L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente la 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 ad 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 grave. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale, 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 nell'insufficienza renale allo stadio finale possa dar luogo ad eventi avversi, 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_{norm} incrementata approssimativamente del 50 %). L'esposizione più elevata è risultata essere in parte dovuta ad 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 grave (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 uno studio randomizzato, controllato con placebo e tre studi in aperto su 414 bambini con epilessia di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano
da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno, con un massimo di 600 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.
La clearance plasmatica tipica era di 1,04 L/h, 1,32 L/h e 1,86 L/h rispettivamente per i bambini di peso di 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 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 ad 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 stata somministrata 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 ad 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 dosi 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 ad 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 prontamente 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 ad 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

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Silice colloidale anidra
Crospovidone (poliplasdone XL-10 di grado farmaceutico)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico
Glicole polietilenico 3350
Talco
Titanio diossido (E171)

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), indigotina (E132)
Vimpat 100 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172)
Vimpat 150 mg compresse rivestite con film: ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172)
Vimpat 200 mg compresse rivestite con film: indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio.
La confezione per l'inizio della terapia contiene 4 astucci, ciascuno contenente 14 compresse rivestite con film di Vimpat da 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2008
Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2013

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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 10 mg/ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sciroppo contiene 10 mg di lacosamide.
1 flacone da 200 ml contiene 2000 mg di lacosamide.

Eccipienti con effetti noti:
Ogni ml di Vimpat sciroppo contiene 187 mg di sorbitolo (E420), 2,60 mg di metile paraidrossibenzoato sodico (E219), 2,14 mg di propilene glicole (E1520), 1,42 mg di sodio e 0,032 mg di aspartame (E951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.
Liquido limpido leggermente viscoso, da incolore a giallo marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:
- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 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

Lacosamide deve essere assunta due volte al giorno (di solito una volta al mattino ed una volta alla sera).
Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.
Nel caso in cui si salti una dose, il paziente deve essere istruito ad assumere immediatamente la dose dimenticata ed assumere la dose successiva al consueto orario programmato. Se il paziente si rende conto della dose dimenticata a meno di 6 ore da quella successiva, egli deve essere istruito ad attendere fino al consueto orario programmato per la dose di lacosamide successiva. I pazienti non devono assumere una doppia dose.

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

La tabella seguente riassume la dose raccomandata per gli adolescenti e per i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e per gli adulti. Ulteriori dettagli sono riportati nella tabella seguente.

	Monoterapia	Terapia aggiuntiva
Dose iniziale	100 mg/die o 200 mg/die	100 mg/die
Dose di carico singola (se applicabile)	200 mg	200 mg
Titolazione (incremento della dose)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali
Dose massima raccomandata	fino a 600 mg/die	fino a 400 mg/die

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno 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 ad una dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg due volte al giorno (600 mg/die).
In pazienti che hanno raggiunto una dose superiore a 400 mg/die e che necessitano di un ulteriore medicinale antiepilettico, si deve seguire la posologia sottostante che è raccomandata per la terapia aggiuntiva.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
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 ad una dose massima raccomandata di 400 mg/die (200 mg due volte al giorno).

Inizio del trattamento con lacosamide con una dose di carico (monoterapia iniziale o conversione alla monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
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 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
In base alla pratica clinica corrente, nel caso in cui lacosamide debba essere sospesa, si raccomanda di farlo gradualmente (es. scalare la dose giornaliera di 200 mg ogni settimana).
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.

<u>Popolazioni speciali</u>

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 di AUC (vedere il paragrafo seguente "Compromissione renale" ed 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 aggiustamento della dose in pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale di grado lieve e moderato (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 titolazione della dose (> 200 mg al giorno).
Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e negli adulti con compromissione renale grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con insufficienza renale allo stadio finale, si raccomanda una dose massima di 250 mg/die e la titolazione della dose deve essere eseguita 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 grave compromissione renale ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) e in quelli con insufficienza renale allo stadio finale, 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 utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi. Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale 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 titolazione 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 titolazione 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 grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Può risultare necessario un aggiustamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la formulazione e il dosaggio più appropriati in base a peso e dose.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg
La posologia per gli adolescenti e i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg è la stessa che negli adulti (vedi sopra).

Bambini (dai 4 anni di età) e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
La dose è determinata sulla base del peso corporeo. Si raccomanda pertanto di iniziare la terapia con lo sciroppo per poi passare alle compresse, se lo si desidera. Quando si prescrive lo sciroppo, la dose deve essere espressa in volume (ml) e non in peso (mg).

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata a una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.
La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 40 kg, si raccomanda una dose massima

fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 40 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in monoterapia per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 40 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 40 kg fino a < 50 kg	fino a 10 mg/kg/die

Le tabelle seguenti forniscono esempi di volumi di sciroppo per assunzione, secondo la dose prescritta e il peso corporeo. Il volume preciso dello sciroppo deve essere calcolato in base al peso corporeo esatto del bambino.

Dosi in monoterapia **da prendere due volte al giorno** per i bambini a partire dai 4 anni di età e **peso inferiore ai 40 kg**[1]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[1] bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo.

Dosi in monoterapia **da prendere due volte al giorno** per i bambini a partire dai 4 anni di età e **peso compreso fra i 40 kg e i 50 kg**[1] [2]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22.5 ml (225 mg)

[1] bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo

[2] La posologia per i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg è la stessa che per gli adulti.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.
La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 20 kg, a causa di una maggiore clearance rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 20 e i 30 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die e nei bambini di peso compreso fra i 30 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 8 mg/kg/die, sebbene in studi in aperto (vedere i paragrafi 4.8 e 5.2), una dose fino a 12 mg/kg/die sia stata utilizzata da un piccolo numero di questi bambini.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in terapia aggiuntiva per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 20 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 20 kg fino a < 30 kg	fino a 10 mg/kg/die
Dose massima in pazienti ≥ 30 kg fino a < 50 kg	fino a 8 mg/kg/die

Le tabelle seguenti forniscono esempi di volume di sciroppo per assunzione, secondo la dose prescritta e il peso corporeo. Il volume preciso dello sciroppo deve essere calcolato in base al peso corporeo esatto del bambino.

Dosi in terapia aggiuntiva **da prendere due volte al giorno** per bambini a partire dai 4 anni di età e **peso inferiore ai 20 kg**[(1)]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[(1)] bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo

Dosi in terapia aggiuntiva **da prendere due volte al giorno** per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età e **peso compreso fra i 20 kg e i 30 kg**[(1)]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[(1)] bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo

Dosi in terapia aggiuntiva **da prendere due volte al giorno** per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età e **peso compreso fra i 30 kg e i 50 kg**[1]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[1] bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo

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.

Bambini di età inferiore ai 4 anni
La sicurezza e l'efficacia di lacosamide nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lacosamide sciroppo deve essere assunto per via orale.

Il flacone contenente Vimpat sciroppo deve essere agitato bene prima dell'uso. Lacosamide può essere assunta con o senza cibo.
Lacosamide sciroppo è dotato di un bicchiere dosatore con tacche graduate (per pazienti di peso pari o superiore ai 50 kg) e di una siringa per somministrazione orale con adattatore (per pazienti di peso inferiore ai 50 kg).

Bicchiere graduato (*per adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e adulti*)
Ciascuna tacca graduata (5 ml) del bicchiere dosatore corrisponde a 50 mg di lacosamide.

Siringa dosatrice per somministrazione orale (10 ml graduati ogni 0.25 ml) con adattatore (*per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età e di peso inferiore ai 50 kg*)
Una siringa per somministrazione orale piena (10 ml) corrisponde a 100 mg di lacosamide. Il volume minimo estraibile è 1 ml, ossia 10 mg di lacosamide. A partire dalla tacca graduata a 1 ml, ogni tacca corrisponde a 0,25 ml, ossia 2,5 mg di lacosamide.

Le istruzioni per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad 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

Idea e comportamento suicida
Sono stati riportati casi di idea 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 idea 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 idea 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 idea 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 somministrata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti quali pazienti con disturbi della conduzione cardiaca noti o con gravi cardiopatie (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 influenzino la 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 titolazione di lacosamide allo steady state.

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

Nell'esperienza post-marketing, 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 proaritimiche 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 PGTCS, in particolare in fase di titolazione. 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 pediatrici con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

Eccipienti

Eccipienti che possono causare intolleranza
Vimpat sciroppo contiene metile paraidrossibenzoato sodico (E219), che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).
Vimpat sciroppo contiene sorbitolo (E420). Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Il sorbitolo può causare disturbi gastrointestinali e avere un leggero effetto lassativo.
Vimpat sciroppo contiene aspartame (E951), una fonte di fenilalanina, che può essere dannosa per soggetti con fenilchetonuria.

Vimpat sciroppo contiene propilene glicole (E1520).

Contenuto di sodio
Vimpat sciroppo contiene 1,42 mg di sodio per ml, equivalente allo 0,07 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti trattati con medicinali che notoriamente portano ad 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 trasportata 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 del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno).
L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta al giorno) non ha dato luogo ad 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 ad 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 la rifampicina o l'erba di San Giovanni (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 ed acido valproico. I livelli plasmatici di lacosamide non sono stati alterati dalla carbamazepina e dall'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 della 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

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed 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 somministrata 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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 non devono guidare o utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi fino a che non hanno familiarizzato con gli effetti di lacosamide sulla loro abilità di eseguire queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base ad una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo in terapia aggiuntiva, condotti in 1308 pazienti con crisi ad esordio parziale, il 61,9 % dei pazienti randomizzati al gruppo lacosamide ed il 35,2 % di quelli randomizzati al gruppo placebo hanno riportato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.
In tutti questi studi 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 a carbamazepina a rilascio controllato (RC), le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica e PGTCS è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo su crisi ad esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTCS 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 idea 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-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 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.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi (1)

Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco[1]	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)[1,2]
Disturbi psichiatrici		Depressione Stato confusionale Insonnia[1]	Aggressività Agitazione[1] Umore euforico[1] Disturbo psicotico[1] Tentato suicidio[1] Idea suicida Allucinazione[1]	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Crisi miocloniche[3] Atassia Disturbo dell'equilibrio Compromissione della memoria Disturbo cognitivo Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia	Sincope[2] Coordinazione anormale	Convulsione
Patologie dell'occhio	Diplopia	Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine Tinnito		
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare[1,2] Bradicardia[1,2] Fibrillazione atriale[1,2] Flutter atriale[1,2]	Tachiaritmia ventricolare [1]
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Flatulenza Dispepsia Bocca secca Diarrea		
Patologie epatobiliari			Anormalità nei test di funzionalità epatica[2] Aumento degli enzimi epatici (> 2x LSN) [1]	

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea[1]	Angioedema[1] Orticaria[1]	Sindrome di Stevens-Johnson[1] Necrolisi epidermica tossica[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Affaticamento Irritabilità Sentirsi ubriaco		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

[1] Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.
[2] Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.
[3] Riportate in studi su PGTCS.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'utilizzo di lacosamide è associato ad 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, dello 0,7 %, 0 %, 0,5 % e 0 % nei gruppi lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, rispettivamente. 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-marketing.
Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stata messa 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 stata messa 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-marketing.

Anormalità nei test di laboratorio
Negli studi clinici con lacosamide controllati verso placebo sono state osservate anormalità nei test di funzionalità epatica in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale che assumevano concomitantemente da 1 a 3 medicinali antiepilettici. Incrementi della ALT fino a ≥ 3x LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7 % (7/935) dei pazienti trattati con Vimpat 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 studi controllati con placebo (vedere dettagli dello studio al paragrafo 5.1) e in aperto (n = 408) in terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 4 anni di età con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse (sonnolenza, vomito e crisi convulsive) risulti aumentata e siano state riportate reazioni avverse aggiuntive (rinofaringite, piressia, faringite, riduzione dell'appetito, letargia e anomalie del comportamento) nei pazienti pediatrici: rinofaringite (15,7%), vomito (14,7%), sonnolenza (14,0%), capogiro (13,5%), piressia (13,0%), convulsione (7.8%) riduzione dell'appetito (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e anomalie del comportamento (1,7%).
Il 67,8 % dei pazienti randomizzati a lacosamide ed il 58,1 % dei pazienti randomizzati al placebo ha riportato almeno 1 reazione avversa.
La funzione comportamentale, cognitiva ed emotiva è stata misurata tramite i questionari Achenbach CBCL e BRIEF che sono stati applicati al basale e nel corso degli studi, ed è rimasta essenzialmente stabile nel corso degli studi.

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 (≥ 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 ≥ 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 in 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 ad 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 ed ha ritardato l'insorgere del kindling.
In studi pre-clinici, lacosamide, in combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica (crisi ad 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 ad esordio parziale non provocate con o senza generalizzazione secondaria. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina RC o a lacosamide, fornite in compresse, in un rapporto 1:1. La dose era basata sulla risposta alle dosi che variavano da 400 a 1200 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 del 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 77,8 % per i pazienti trattati con lacosamide e 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 ad 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 titolazione 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 ad 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 ad 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 % 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 ad esordio parziale.

<u>Popolazione pediatrica</u>

Le crisi ad esordio parziale hanno un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 4 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 4 anni di età è stata estrapolata da dati di adolescenti e adulti con crisi ad 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 controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio consisteva in un periodo basale di 8 settimane seguito da un periodo di titolazione di 6 settimane. I pazienti idonei, con regime posologico stabile costituito da 1 a ≤ 3 medicinali antiepilettici, e che ancora presentavano almeno 2 crisi epilettiche ad 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 del 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 titolazione le dosi di lacosamide sono state aggiustate 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 range di dosaggio target per il periodo di mantenimento.
Per essere idonei ad 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 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 ad 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 ad 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio 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 titolazione di 6 settimane e un periodo di mantenimento di 18 settimane). I pazienti idonei in terapia con una dose stabile di 1-3 farmaci 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, e rispettivamente 9 e 16 pazienti con placebo).
I pazienti sono stati sottoposti a titolazione 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.

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		
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 pediatrici erano coerenti con i risultati della popolazione generale per gli endpoint primari, secondari e per altri endpoint di efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lacosamide è rapidamente e completamente assorbita in seguito a somministrazione orale. La biodisponibilità orale di lacosamide compresse è prossima al 100 %. In seguito a somministrazione orale, la concentrazione plasmatica di lacosamide immodificata aumenta rapidamente e raggiunge la C_{max} approssimativamente tra 0,5 e 4 ore dopo l'assunzione. Vimpat compresse e Vimpat sciroppo

orale sono bioequivalenti. Velocità ed entità dell'assorbimento non sono influenzate dal cibo.

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 immodificata (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 marcata, 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 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 grave e in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.
L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente la 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 ad 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 grave. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale, 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 nell'insufficienza renale allo stadio finale possa dar luogo ad eventi avversi, 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_{norm} incrementata approssimativamente del 50 %). L'esposizione più elevata è risultata essere in parte dovuta ad 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 grave (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 uno studio randomizzato, controllato con placebo e tre studi in aperto su 414 bambini con epilessia di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno, con un massimo di 600 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.
La clearance plasmatica tipica era di 1,04 L/h, 1,32 L/h e 1,86 L/h rispettivamente per i bambini di peso di 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 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 ad 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 stata somministrata 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 ad 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 dosi 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 ad 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 prontamente 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 ad 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

Glicerolo (E422)
Carmellosa sodica
Sorbitolo liquido (cristallizzabile) (E420)
Glicole polietilenico 4000
Sodio cloruro
Acido citrico anidro
Acesulfame potassico (E950)
Metile paraidrossibenzoato sodico (E219)
Aroma fragola (contiene glicole propilenico (E1520), maltolo)
Aroma di mascheramento (contiene glicole propilenico (E1520), aspartame (E951), acesulfame potassico (E950), maltolo, acqua deionizzata)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Dopo la prima apertura: 2 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flacone di vetro ambrato da 200 ml, con tappo a vite in polipropilene bianco, un bicchiere dosatore e una siringa per somministrazione orale con adattatore.
Ciascuna tacca graduata (5 ml) del bicchiere dosatore da 30 ml corrisponde a 50 mg di lacosamide (per esempio 2 tacche graduate corrispondono a 100 mg).
Una siringa per somministrazione orale da 10 ml piena corrisponde a 100 mg di lacosamide. Il volume minimo estraibile è 1 ml, ossia 10 mg di lacosamide. A partire dalla tacca graduata a 1 ml, ogni tacca corrisponde a 0,25 ml, ossia 2,5 mg di lacosamide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 agosto 2008
Data del rinnovo più recente: 31 luglio 2013

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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 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 con effetti noti:
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 ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vimpat è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.

Vimpat è indicato come terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 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

La terapia con lacosamide può essere iniziata sia con la somministrazione orale sia per via endovenosa. La soluzione per infusione rappresenta un'alternativa per quei pazienti in cui non è temporaneamente possibile la somministrazione orale. La durata complessiva del trattamento con lacosamide per via endovenosa è a discrezione del medico; durante gli studi clinici lacosamide è stata somministrata tramite due infusioni giornaliere per un periodo massimo di 5 giorni in terapia aggiuntiva. Il passaggio dalla somministrazione endovenosa alla terapia orale o viceversa può essere effettuato direttamente, senza titolazione della dose. La dose complessiva giornaliera e la somministrazione suddivisa in due volte al giorno devono essere mantenute. Monitorare attentamente i pazienti con preesistenti difetti della conduzione cardiaca, in trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo PR o con gravi cardiopatie (per es. ischemia del miocardio, insufficienza cardiaca) quando la dose di lacosamide è superiore a 400 mg/die (si veda "Modo di somministrazione" qui sotto e il paragrafo 4.4).
Lacosamide deve essere somministrata due volte al giorno (di solito una volta al mattino ed una volta alla sera).

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

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata per gli adolescenti e i bambini di peso pari o

superiore ai 50 kg, e per gli adulti. Ulteriori dettagli sono riportati nella tabella seguente.

	Monoterapia	Terapia aggiuntiva
Dose iniziale	100 mg/die o 200 mg/die	100 mg/die
Dose di carico singola (se applicabile)	200 mg	200 mg
Titolazione (incremento della dose)	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali	50 mg due volte al giorno (100 mg/die) a intervalli settimanali
Dose massima raccomandata	fino a 600 mg/die	fino a 400 mg/die

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
Lacosamide può anche essere iniziata alla dose di 100 mg due volte al giorno 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 ad una dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg due volte al giorno (600 mg/die).
In pazienti che hanno raggiunto una dose superiore a 400 mg/die e che necessitano di un ulteriore medicinale antiepilettico, si deve seguire la posologia sottostante che è raccomandata per la terapia aggiuntiva.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 50 mg due volte al giorno, che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 100 mg due volte al giorno.
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 ad una dose massima raccomandata di 400 mg/die (200 mg due volte al giorno).

Inizio del trattamento con lacosamide con una dose di carico (monoterapia iniziale o conversione alla monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale oppure terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
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 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
In base alla pratica clinica corrente, nel caso in cui lacosamide debba essere sospesa, si raccomanda di farlo gradualmente (es. scalare la dose giornaliera di 200 mg ogni settimana).
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.

<u>Popolazioni speciali</u>

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 di

AUC (vedere il paragrafo seguente "Compromissione renale" ed 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 aggiustamento della dose in pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale di grado lieve e moderato (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 titolazione della dose (> 200 mg al giorno).
Nei pazienti pediatrici di peso pari o superiore ai 50 kg e nei pazienti adulti con compromissione renale grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con insufficienza renale allo stadio finale, si raccomanda una dose massima di 250 mg/die e la titolazione della dose deve essere eseguita 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 grave compromissione renale ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) e in quelli con insufficienza renale allo stadio finale, 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 utilizzata per raggiungere la dose giornaliera, al termine di ogni seduta di dialisi. Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale 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 titolazione 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 titolazione 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 grave (vedere paragrafo 5.2). Lacosamide deve essere somministrata in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica grave solo quando si prevede che i benefici terapeutici attesi superino i possibili rischi. Può risultare necessario un aggiustamento della dose, mentre si osservano con attenzione l'attività della malattia e i potenziali eventi avversi nel paziente.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la formulazione e il dosaggio più appropriati in base a peso e dose.

Adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg
La posologia per gli adolescenti e i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg è la stessa che negli adulti (vedi sopra).

Bambini (dai 4 anni di età) e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg

Monoterapia (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale)
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata a una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.
La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 40 kg, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 40 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in monoterapia per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 40 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 40 kg fino a < 50 kg	fino a 10 mg/kg/die

Le tabelle seguenti forniscono esempi di volumi di soluzione per infusione, per somministrazione, secondo la dose prescritta e il peso corporeo. Il volume preciso della soluzione per infusione deve essere calcolato secondo l'esatto peso corporeo del bambino.

Dosi in monoterapia **da prendere due volte al giorno** per bambini a partire dai 4 anni di età e **di peso inferiore ai 40 kg**[1]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[1] Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo. Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione è un'alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.

Dosi in monoterapia **da prendere due volte al giorno** per bambini a partire dai 4 anni di età e **di peso compreso fra i 40 kg e i 50 kg**[1] [2]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22.5 ml (225 mg)

[1] Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo. Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione è un'alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.
[2] La dose per gli adolescenti di peso pari o superiore a 50 kg è la stessa degli adulti.

Terapia aggiuntiva (nel trattamento delle crisi ad esordio parziale o nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie)
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg/kg/die che dopo una settimana deve essere aumentata ad una dose terapeutica iniziale di 4 mg/kg/die.
La dose di mantenimento può essere ulteriormente aumentata di 2 mg/kg/die a intervalli settimanali a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. La dose deve essere aumentata gradualmente fino a ottenere la risposta ottimale. Nei bambini di peso inferiore ai 20 kg, a causa di una maggiore clearance rispetto agli adulti, si raccomanda una dose massima fino a 12 mg/kg/die. Nei bambini di peso compreso fra i 20 e i 30 kg, si raccomanda una dose massima di 10 mg/kg/die e nei bambini di peso compreso fra i 30 e i 50 kg, si raccomanda una dose massima di 8 mg/kg/die, sebbene in studi in aperto (vedere i paragrafi 4.8 e 5.2), una dose fino a 12 mg/kg/die sia stata utilizzata da un piccolo numero di questi bambini.

La tabella seguente riassume la posologia raccomandata in terapia aggiuntiva per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Dose iniziale	2 mg/kg/die
Dose di carico singola	Non raccomandata
Titolazione (incremento della dose)	2 mg/kg/die ogni settimana
Dose massima raccomandata in pazienti < 20 kg	fino a 12 mg/kg/die
Dose massima raccomandata in pazienti ≥ 20 kg fino a < 30 kg	fino a 10 mg/kg/die
Dose massima in pazienti ≥ 30 kg fino a < 50 kg	fino a 8 mg/kg/die

Le tabelle seguenti offrono indicazioni sul volume di soluzione per infusione per somministrazione, secondo la dose prescritta e il peso corporeo. Il volume preciso della soluzione per infusione deve essere calcolato secondo l'esatto peso corporeo del bambino.

Dosi in terapia aggiuntiva **da prendere due volte al giorno** per bambini a partire dai 4 anni di età e **peso inferiore ai 20 kg**[(1)]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[(1)] Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo. Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione è un'alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.

Dosi in terapia aggiuntiva **da prendere due volte al giorno** per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età e **peso compreso fra i 20 kg e i 30 kg**[(1)]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[(1)] Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo. Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione è un'alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.

Dosi in terapia aggiuntiva **da prendere due volte al giorno** per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età e **peso compreso fra i 30 kg e i 50 kg**[1]:

Peso	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose iniziale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose massima raccomandata
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)

[1] Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg dovrebbero preferibilmente iniziare la terapia con Vimpat 10 mg/ml sciroppo. Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione è un'alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.

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.

Bambini di età inferiore ai 4 anni
La sicurezza e l'efficacia di lacosamide nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La soluzione per infusione viene somministrata in un periodo di tempo compreso fra 15 e 60 minuti, due volte al giorno. Per somministrazioni superiori a 200 mg per infusione (ovvero superiori a 400 mg/die) è preferibile una durata dell'infusione di almeno 30 minuti. Vimpat soluzione per infusione può essere somministrata per via endovenosa senza ulteriore diluizione oppure può essere diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile, glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione iniettabile o Ringer lattato soluzione iniettabile.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad 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

Idea e comportamento suicida

Sono stati riportati casi di idea 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 idea 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 idea 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 idea 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 somministrata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche preesistenti quali pazienti con disturbi della conduzione cardiaca noti o con gravi

cardiopatie (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 influenzino la 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 titolazione di lacosamide allo steady state.

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

Nell'esperienza post-marketing, 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 proaritimiche 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).

Eccipienti
Questo medicinale contiene 59,8 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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 PGTCS, in particolare in fase di titolazione. 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 pediatrici con sindromi epilettiche, in cui crisi focali e generalizzate possono coesistere, non è stata determinata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lacosamide deve essere somministrata con cautela in pazienti trattati con medicinali che notoriamente portano ad 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 trasportata 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 del midazolam (metabolizzato dal citocromo CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 200 mg due volte al giorno), ma la C_{max} del midazolam è risultata lievemente incrementata (30 %). Lacosamide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica dell'omeprazolo (metabolizzato dai citocromi CYP2C19 e CYP3A4, lacosamide somministrata alla dose di 300 mg due volte al giorno).
L'inibitore del CYP2C19 omeprazolo (40 mg una volta a giorno) non ha dato luogo ad 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 ad 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 la rifampicina o l'erba di San Giovanni (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 ed acido valproico. I livelli plasmatici di lacosamide non sono stati alterati dalla carbamazepina e dall'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 della 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

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia ed 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 somministrata 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

Non è noto se lacosamide sia escreta nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che lacosamide viene escreta nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia 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 non devono guidare o utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi fino a che non hanno familiarizzato con gli effetti di lacosamide sulla loro abilità di eseguire queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In base ad una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo in terapia aggiuntiva, condotti in 1308 pazienti con crisi ad esordio parziale, il 61,9 % dei pazienti randomizzati al gruppo lacosamide ed il 35,2 % di quelli randomizzati al gruppo placebo hanno riportato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 gravità delle reazioni avverse riguardanti il sistema nervoso centrale (SNC) ed il tratto gastrointestinale (GI) normalmente diminuivano nel tempo.
In tutti questi studi 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 a carbamazepina a rilascio controllato (RC), le reazioni avverse più frequentemente riportate (≥ 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica e PGTCS è risultato coerente con il profilo di sicurezza di una metanalisi degli studi clinici controllati verso placebo su crisi ad esordio parziale. Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti con PGTCS 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 idea 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-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 fino a < 1/10); non comune (≥ 1/1000 fino a < 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.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi (1)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco(1)	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)(1,2)
Disturbi psichiatrici		Depressione Stato confusionale Insonnia(1)	Aggressività Agitazione(1) Umore euforico(1) Disturbo psicotico(1) Tentato suicidio(1) Idea suicida Allucinazione(1)	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Crisi miocloniche(3) Atassia Disturbo dell'equilibrio Compromissione della memoria Disturbo cognitivo	Sincope(2) Coordinazione anormale	Convulsione

		Sonnolenza Tremore Nistagmo Ipoestesia Disartria Disturbo dell'attenzione Parestesia		
Patologie dell'occhio	Diplopia	Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine Tinnito		
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare[1,2] Bradicardia[1,2] Fibrillazione atriale[1,2] Flutter atriale[1,2]	Tachiaritmia ventricolare [1]
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Stipsi Flatulenza Dispepsia Bocca secca Diarrea		
Patologie epatobiliari			Anormalità nei test di funzionalità epatica[2] Aumento degli enzimi epatici (> 2x LSN) [1]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea[1]	Angioedema[1] Orticaria[1]	Sindrome di Stevens-Johnson[1] Necrolisi epidermica tossica[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Alterazione dell'andatura Astenia Affaticamento Irritabilità Sentirsi ubriaco Dolore o fastidio in sede di iniezione[4] Irritazione[4]	Eritema[4]	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Cadute Lacerazione della cute Contusione		

[1] Reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.

(2) Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.
(3) Riportate in studi su PGTCS.
(4) Reazioni avverse locali associate alla somministrazione endovenosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'utilizzo di lacosamide è associato ad 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, dello 0,7 %, 0 %, 0,5 % e 0 % nei gruppi lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, rispettivamente. 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-marketing.
Nello studio clinico sulla monoterapia nel quale lacosamide è stata messa 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 stata messa 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-marketing.

Anormalità nei test di laboratorio
Negli studi clinici con lacosamide controllati verso placebo sono state osservate anormalità nei test di funzionalità epatica in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale che assumevano concomitantemente da 1 a 3 medicinali antiepilettici. Incrementi della ALT fino a ≥ 3 x LSN (Limite Superiore della Norma) si sono verificati nello 0,7 % (7/935) dei pazienti trattati con Vimpat 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 studi controllati con placebo (vedere dettagli dello studio al paragrafo 5.1) e in aperto (n = 408) in terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 4 anni di età con crisi ad esordio parziale è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse (sonnolenza, vomito e crisi convulsive) risulti aumentata e siano state riportate reazioni avverse aggiuntive (rinofaringite, piressia, faringite, riduzione dell'appetito, letargia e anomalie del comportamento) nei pazienti pediatrici: rinofaringite (15,7%), vomito (14,7%), sonnolenza (14,0%), capogiro (13,5%), piressia (13,0%), convulsione (7.8%) riduzione dell'appetito (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e anomalie del comportamento (1,7%).
Il 67,8 % dei pazienti randomizzati a lacosamide ed il 58,1 % dei pazienti randomizzati al placebo ha riportato almeno 1 reazione avversa.
La funzione comportamentale, cognitiva ed emotiva è stata misurata tramite i questionari Achenbach CBCL e BRIEF che sono stati applicati al basale e nel corso degli studi, ed è rimasta essenzialmente stabile nel corso degli studi.

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 (≥ 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 ≥ 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 in 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 ad 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 ed ha ritardato l'insorgere del kindling.
In studi pre-clinici, lacosamide, in combinazione con levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentin, ha mostrato effetti anticonvulsivanti sinergici o additivi.

Efficacia e sicurezza clinica (crisi ad 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 ad esordio parziale non provocate con o senza generalizzazione secondaria. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina RC o a lacosamide, fornite in compresse, in un rapporto 1:1. La dose era basata sulla risposta alle dosi che variavano da 400 a 1200 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 del 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 77,8 % per i pazienti trattati con lacosamide e 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 ad 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 titolazione 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 ad 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 ad 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 % 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 ad esordio parziale.

Popolazione pediatrica

Le crisi ad esordio parziale hanno un'espressione clinica simile nei bambini a partire dai 4 anni di età e negli adulti. L'efficacia di lacosamide nei bambini a partire dai 4 anni di età è stata estrapolata da dati di adolescenti e adulti con crisi ad 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 controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio consisteva in un periodo basale di 8 settimane seguito da un periodo di titolazione di 6 settimane. I pazienti idonei, con regime posologico stabile costituito da 1 a ≤ 3 medicinali antiepilettici, e che ancora presentavano almeno 2 crisi epilettiche ad 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 del 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 titolazione le dosi di lacosamide sono state aggiustate 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 range di dosaggio target per il periodo di mantenimento.
Per essere idonei ad 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 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 ad 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 ad 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 ≥ 4 anni con epilessia generalizzata idiopatica che presentano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) è stata stabilita in uno studio 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 titolazione di 6 settimane e un periodo di mantenimento di 18 settimane). I pazienti idonei in terapia con una dose stabile di 1-3 farmaci 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 ≥ 4 a < 12 anni e 16 pazienti nella fascia d'età da ≥ 12 a < 18 anni sono stati trattati con LCM, e rispettivamente 9 e 16 pazienti con placebo).

I pazienti sono stati sottoposti a titolazione 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.

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		
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 pediatrici 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, il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) viene raggiunto al termine dell'infusione. La concentrazione plasmatica aumenta proporzionalmente alla dose in seguito a 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 immodificata (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 marcata, 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 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 grave e in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale che richiedono emodialisi rispetto ai soggetti sani, mentre la C_{max} rimane invariata.
L'emodialisi è in grado di rimuovere efficacemente la 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 ad 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 grave. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale, 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 nell'insufficienza renale allo stadio finale possa dar luogo ad eventi avversi, 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_{norm} incrementata approssimativamente del 50 %). L'esposizione più elevata è risultata essere in parte dovuta ad 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 grave (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 uno studio randomizzato, controllato con placebo e tre studi in aperto su 414 bambini con epilessia di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni. Le dosi di lacosamide somministrate variavano da 2 a 17,8 mg/kg/die somministrate due volte al giorno, con un massimo di 600 mg/die per bambini di peso pari o superiore ai 50 kg.
La clearance plasmatica tipica era di 1,04 L/h, 1,32 L/h e 1,86 L/h rispettivamente per i bambini di peso di 20 kg, 30 kg e 50 kg. A confronto, la clearance plasmatica è stata stimata a 1,92 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 ad 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 stata somministrata 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 ad 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 dosi 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 ad 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 prontamente 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 ad 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 preparazioni iniettabili
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

3 anni.

La soluzione è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a temperature fino a 25°C se miscelata con i diluenti indicati nel paragrafo 6.6 e conservato in flaconi di vetro o sacche di 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 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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
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 clorobutile ricoperto da un fluoropolimero.
Confezioni da 1x20 ml e da 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.
Vimpat soluzione per infusione è fisicamente compatibile e chimicamente stabile per almeno 24 ore quando miscelata con i seguenti diluenti e conservata in flaconi di vetro o sacche di PVC a temperature non superiori ai 25°C.
Diluenti:
sodio cloruro 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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/016-017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Agosto 2008
Data del rinnovo più recente: 31 Luglio 2013

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

Aesica Pharmaceuticals GmbH Alfred-Nobel Strasse 10 D-40789 Monheim am Rhein Germania	oppure	UCB Pharma S.A. Chemin du Foriest B-1420 Braine- l'Alleud Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film
14 x 1 compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/002 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/003 168 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/020 56 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/024 14 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/025 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/032 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 50 mg
<Giustificazione per non apporre il Braille accettata> 56 x 1 e 14 x 1 compressa rivestita con film

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/032

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film
14 x 1 compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/004 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/005 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/006 168 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/021 56 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/026 14 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/027 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/033 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 100 mg
<Giustificazione per non apporre il Braille accettata> 56 x 1 e 14 x 1 compressa rivestita con film

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/033

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film
14 x 1 compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/007 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/008 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/022 56 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/028 14 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/029 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/034 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 150 mg
<Giustificazione per non apporre il Braille accettata> 56 x 1 e 14 x 1 compressa rivestita con film

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 SECONDARIO

SOLO PER LE CONFEZIONI MULTIPLE
Astuccio da 168 compresse rivestite con film, contenente 3 astucci da 56 compresse rivestite con film (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 astucci da 56) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 150 mg

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 SECONDARIO

SOLO PER LE CONFEZIONI MULTIPLE
Astuccio intermedio
Astuccio da 56 compresse rivestite con film 150 mg (senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/034

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film
14 x 1 compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/010 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/011 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/023 56 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/030 14 x 1 compressa rivestita con film
EU/1/08/470/031 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/470/035 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 200 mg
<Giustificazione per non apporre il Braille accettata> 56 x 1 e 14 x 1 compressa rivestita con film

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 SECONDARIO

SOLO PER LE CONFEZIONI MULTIPLE
Astuccio da 168 compresse rivestite con film, contenente 3 astucci da 56 compresse rivestite con film (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 168 (3 astucci da 56) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 200 mg

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 SECONDARIO

SOLO PER LE CONFEZIONI MULTIPLE
Astuccio intermedio
Astuccio da 56 compresse rivestite con film 200 mg (senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/035

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Astuccio esterno – confezione di inizio trattamento contenente 4 astucci da 14 compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg
compresse rivestite con film
lacosamide

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

Vimpat 50 mg
1 compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide
Vimpat 100 mg
1 compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide
Vimpat 150 mg
1 compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide
Vimpat 200 mg
1 compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione di inizio trattamento
Ogni confezione da 56 compresse rivestite con film per un programma di trattamento di 4 settimane contiene:
14 compresse rivestite con film di Vimpat 50 mg
14 compresse rivestite con film di Vimpat 100 mg
14 compresse rivestite con film di Vimpat 150 mg
14 compresse rivestite con film di Vimpat 200 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 50 mg
Vimpat 100 mg
Vimpat 150 mg
Vimpat 200 mg

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 SECONDARIO

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Astuccio intermedio
Astuccio da 14 compresse rivestite con film – settimana 1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 50 mg di lacosamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Settimana 1

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Blister– Settimana 1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 1

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Astuccio intermedio
Astuccio da 14 compresse rivestite con film – settimana 2

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 100 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Settimana 2

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Blister– Settimana 2

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 2

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Astuccio intermedio
Astuccio da 14 compresse rivestite con film – settimana 3

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 150 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Settimana 3

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Blister– Settimana 3

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 3

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Astuccio intermedio
Astuccio da 14 compresse rivestite con film – settimana 4

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

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

1 compressa rivestita con film contiene 200 mg di lacosamide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Settimana 4

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SOLO PER LA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

Blister– Settimana 4

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 4

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Astuccio esterno/flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 10 mg/ml sciroppo
lacosamide

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

Ogni ml di sciroppo contiene 10 mg di lacosamide.
1 flacone da 200 ml contiene 2000 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420), metile paraidrossibenzoato sodico (E219), propilene glicole (E1520), sodio e aspartame (E951). Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sciroppo 200 ml con bicchiere dosatore e siringa per somministrazione orale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. *(solo per l'astuccio esterno)*
Uso orale
Agitare bene prima dell'uso.
Bambini a partire dai 4 anni di età e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg: utilizzare la siringa per somministrazione orale.
Pazienti di peso pari o superiore ai 50 kg: utilizzare il bicchiere dosatore.

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.
Conservare il flacone per non più di 2 mesi dopo l'apertura.
Data di apertura *(solo per l'astuccio esterno)*

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare.

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/018

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vimpat 10 mg/ml (*solo per l'astuccio esterno*)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. *(solo per l'astuccio esterno)*

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

(solo per l'astuccio esterno)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimpat 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 sodio cloruro, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 x 20 ml soluzione per infusione
200 mg/20 ml
5 x 20 ml soluzione per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso
Da utilizzarsi una volta sola

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Qualsiasi quantitativo di soluzione inutilizzata deve essere gettato.

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/016
EU/1/08/470/017

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 SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vimpat 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 flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di lacosamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio cloruro, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

200 mg/20 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da utilizzarsi una sola volta. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso EV

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/08/470/016
EU/1/08/470/017

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

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- 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 Vimpat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vimpat
3. Come prendere Vimpat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vimpat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vimpat e a cosa serve

Cos'è Vimpat
Vimpat 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 Vimpat
- Vimpat è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età.
- È utilizzato:
  - da solo e in associazione con altri medicinali antiepilettici per trattare una determinata forma di epilessia caratterizzata dal verificarsi di crisi a 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 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 prendere Vimpat

Non prenda Vimpat
- se è allergico alla lacosamide o ad 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 prenda Vimpat se rientra in uno dei suddetti casi. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al

farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di prendere Vimpat se:
- ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone trattate con medicinali 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. Vimpat può causare capogiri - questo può aumentare il rischio di lesioni 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 prendere Vimpat.
Se sta assumendo Vimpat, si rivolga al medico nel caso in cui dovesse avere una crisi di tipo diverso o le crisi esistenti dovessero peggiorare.
Se sta assumendo Vimpat 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 al di sotto dei 4 anni
Vimpat non è raccomandato per bambini al di sotto dei 4 anni di età. Questo perché non si sa ancora se funzioni e se sia sicuro per i bambini in questa fascia di età.

Altri medicinali e Vimpat
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 Vimpat 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 prendere Vimpat.

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti farmaci - questo perché essi possono aumentare o diminuire l'effetto di Vimpat sul suo corpo:
- medicinali per infezioni fungine chiamati fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo;
- un medicinale per l'HIV chiamato ritonavir;
- medicinali usati per trattare infezioni batteriche chiamati 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 prendere Vimpat.

Vimpat con alcol
Come misura precauzionale di sicurezza, non assuma Vimpat con alcol.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si raccomanda di non assumere Vimpat durante la gravidanza o l'allattamento, poiché gli effetti di Vimpat sul feto o sul neonato non sono noti. Inoltre non è noto se Vimpat passa nel latte materno. Consulti immediatamente il medico se è in gravidanza o pianifica una gravidanza. La aiuterà a decidere se deve assumere Vimpat 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 Vimpat può causare capogiro o visione offuscata.

3. Come prendere Vimpat

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prendere Vimpat
- Prenda Vimpat due volte ogni giorno – una volta al mattino e una volta alla sera.
- Cerchi di prenderlo circa alla stessa ora ogni giorno.
- Inghiottisca la compressa di Vimpat con un bicchiere d'acqua.
- Può prendere Vimpat con o senza cibo.

Di solito inizierà prendendo una dose ridotta ogni giorno e il medico la aumenterà lentamente nel corso di un certo numero di settimane. Quando raggiunge la dose che va bene per lei, questa è chiamata "dose di mantenimento", quindi prenda la stessa quantità ogni giorno. Vimpat è utilizzato come trattamento a lungo termine. Deve continuare a prendere Vimpat finché il medico non le dice di interromperlo.

Quanto prenderne
Qui di seguito sono elencate le normali dosi raccomandate di Vimpat 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 prende Vimpat da solo
La dose iniziale di Vimpat è solitamente di 50 mg due volte al giorno.
Il medico può anche prescrivere una dose iniziale di 100 mg di Vimpat 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 prende Vimpat con altri medicinali antiepilettici
La dose iniziale di Vimpat 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 Vimpat 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
La dose dipende dal loro peso corporeo. Di solito iniziano il trattamento con lo sciroppo e passano alle compresse solo se sono in grado di prenderle e ricevere la dose corretta con i diversi dosaggi delle compresse. Il medico prescriverà la formulazione più adatta a loro.

Se prende più Vimpat di quanto deve
Contatti immediatamente il medico se ha assunto più Vimpat di quanto avrebbe dovuto. Non provi a guidare.
Può avere:
- capogiro;
- sensazione di malessere (nausea) o stato di malessere (vomito);
- attacchi (crisi epilettiche), problemi del battito cardiaco come battito cardiaco lento, veloce o irregolare, coma o un calo della pressione sanguigna con battito cardiaco accelerato e sudorazione.

Se dimentica di prendere Vimpat
- Se ha dimenticato di prendere una dose di Vimpat e sono passate meno di 6 ore dall'ora abituale di assunzione, prenda Vimpat appena se lo ricorda.
- Se ha dimenticato di prendere una dose e sono passate più di 6 ore dall'ora abituale di assunzione, non prenda la compressa dimenticata. Prenda invece la prossima compressa di Vimpat all'orario abituale.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Vimpat
- Non interrompa il trattamento con Vimpat senza aver consultato il medico, poiché l'epilessia può ricomparire o peggiorare.
- Se il medico decide di farle interrompere la terapia con Vimpat, le fornirà le istruzioni su come diminuire gradualmente la dose.

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 malessere (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;
- Stato di malessere (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, irritazione.

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.

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 nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 bambino su 10
- Naso che cola (rinofaringite);
- Febbre (piressia);
- Mal di gola (faringite);
- Diminuzione dell'appetito.

Non comune: può interessare fino a 1 bambino su 100
- Sensazione di sonnolenza o mancanza di energia (letargia).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Cambiamenti nel comportamento, non si comportano come fossero loro stessi.

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 Vimpat

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 dopo Scad. e sul

blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 Vimpat

Il principio attivo è lacosamide.
Una compressa di Vimpat 50 mg contiene 50 mg di lacosamide.
Una compressa di Vimpat 100 mg contiene 100 mg di lacosamide.
Una compressa di Vimpat 150 mg contiene 150 mg di lacosamide.
Una compressa di Vimpat 200 mg contiene 200 mg di lacosamide.

Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa (a bassa sostituzione), silice colloidale anidra, crospovidone (poliplasdone XL-10 di grado farmaceutico), magnesio stearato.
Rivestimento: alcol polivinilico, glicole polietilenico, talco, titanio diossido (E171), coloranti*
***** I coloranti sono:
Compresse da 50 mg: ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), indigotina (E132).
Compresse da 100 mg: ossido di ferro giallo (E172).
Compresse da 150 mg: ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).
Compresse da 200 mg: indigotina (E132).

Descrizione dell'aspetto di Vimpat e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film di Vimpat 50 mg sono rosa, ovali, delle dimensioni approssimative di 10,4 mm x 4,9 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '50' sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Vimpat 100 mg sono giallo scuro, ovali, delle dimensioni approssimative di 13,2 mm x 6,1 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '100' sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Vimpat 150 mg sono color salmone, ovali, delle dimensioni approssimative di 15,1 mm x 7,0 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '150' sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Vimpat 200 mg sono blu, ovali, delle dimensioni approssimative di 16,6 mm x 7,8 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '200' sull'altro.

Vimpat è disponibile in confezioni da 14, 28, 56, 60, 14 x 1 e 56 x 1 compresse rivestite con film Vimpat 50 mg e Vimpat 100 mg sono disponibili in confezioni da 168 compresse rivestite con film e Vimpat 150 mg e Vimpat 200 mg sono disponibili in confezioni multiple contenenti 3 astucci, ciascuno da 56 compresse. Le confezioni da 14 x 1 e 56 x 1 compressa rivestita con film sono disponibili in blister divisibile per dose unitaria in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio, le confezioni da 14, 28, 56 e 168 sono disponibili nel blister standard in PVC/PVDC sigillato con un foglio di alluminio, le confezioni da 60 sono disponibili in flacone in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

Produttore
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgio
oppure
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germania.

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

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S

Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese/AAAA}

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.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vimpat 50 mg compresse rivestite con film
Vimpat 100 mg compresse rivestite con film
Vimpat 150 mg compresse rivestite con film
Vimpat 200 mg compresse rivestite con film
lacosamide

La confezione di inizio terapia è adatta solo per gli adolescenti e i bambini di peso pari o superiore ai 50 kg e per gli adulti.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- 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 Vimpat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vimpat
3. Come prendere Vimpat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vimpat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vimpat e a cosa serve

Cos'è Vimpat
Vimpat 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 Vimpat
- Vimpat è utilizzato in adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età di peso pari o superiore ai 50 kg e in adulti.
- È utilizzato:
  - da solo e in associazione con altri medicinali antiepilettici per trattare una determinata forma di epilessia caratterizzata dal verificarsi di crisi a 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 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 prendere Vimpat

Non prenda Vimpat
- se è allergico alla lacosamide o ad 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 prenda Vimpat se rientra in uno dei suddetti casi. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di prendere Vimpat se:
- ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone trattate con medicinali 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 atriale e flutter atriale).
- ha una grave patologia cardiaca come insufficienza cardiaca o ha avuto un infarto.
- soffre spesso di capogiri o cade. Vimpat può causare capogiri - questo può aumentare il rischio di lesioni 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 prendere Vimpat.
Se sta assumendo Vimpat, si rivolga al medico nel caso in cui dovesse avere una crisi di tipo diverso o le crisi esistenti dovessero peggiorare.
Se sta assumendo Vimpat 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 al di sotto dei 4 anni
Vimpat non è raccomandato per bambini al di sotto dei 4 anni di età. Questo perché non si sa ancora se funzioni e se sia sicuro per i bambini in questa fascia di età.

Altri medicinali e Vimpat
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 Vimpat 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 prendere Vimpat.

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti farmaci - questo perché essi possono aumentare o diminuire l'effetto di Vimpat sul suo corpo:
- medicinali per infezioni fungine chiamati fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo;
- un medicinale per l'HIV chiamato ritonavir;
- medicinali usati per trattare infezioni batteriche, chiamati 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 prendere Vimpat.

Vimpat con alcol
Come misura precauzionale di sicurezza, non assuma Vimpat con alcol.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si raccomanda di non assumere Vimpat durante la gravidanza o l'allattamento, poiché gli effetti di Vimpat sul feto o sul neonato non sono noti. Inoltre non è noto se Vimpat passa nel latte materno. Consulti immediatamente il medico se è in gravidanza o pianifica una gravidanza. La aiuterà a decidere se deve assumere Vimpat 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 Vimpat può causare capogiro o visione offuscata.

3. Come prendere Vimpat

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prendere Vimpat
- PrendaVimpat due volte ogni giorno – una volta al mattino e una volta alla sera.
- Cerchi di prenderlo circa alla stessa ora ogni giorno.
- Inghiottisca la compressa di Vimpat con un bicchiere d'acqua.
- Può prendere Vimpat con o senza cibo.

Di solito inizierà prendendo una dose ridotta ogni giorno e il medico la aumenterà lentamente nel corso di un certo numero di settimane. Quando raggiunge la dose che va bene per lei, questa è chiamata "dose di mantenimento", quindi prenda la stessa quantità ogni giorno. Vimpat è utilizzato come trattamento a lungo termine. Deve continuare a prendere Vimpat finché il medico non le dice di interromperlo.

Quanto prenderne
Qui di seguito sono elencate le normali dosi raccomandate di Vimpat 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 prende Vimpat da solo
La dose iniziale di Vimpat è solitamente di 50 mg due volte al giorno.
Il medico può anche prescrivere una dose iniziale di 100 mg di Vimpat 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 prende Vimpat con altri medicinali antiepilettici
Inizio della terapia (prime 4 settimane)
Questa confezione (confezione di inizio terapia) le serve per iniziare la terapia con Vimpat.
La confezione contiene 4 differenti pacchetti per le prime 4 settimane di terapia, uno per ogni settimana.
Ogni pacchetto contiene 14 compresse, che corrispondono a 2 compresse al giorno per 7 giorni.
Ogni pacchetto contiene un dosaggio diverso di Vimpat, per permetterle di aumentare la dose gradualmente.
Lei inizierà il trattamento con una bassa dose di Vimpat, solitamente 50 mg due volte al giorno, ed

aumenterà la dose gradualmente settimana per settimana. La dose che più comunemente può essere assunta ogni giorno per le prime 4 settimane di terapia è riportata nella tabella seguente. Il medico le dirà se dovrà utilizzare tutti e 4 i pacchetti.

Tabella: inizio della terapia (le prime 4 settimane)

Settimana	**Pacchetto da usare**	**Prima dose (al mattino)**	**Seconda dose (alla sera)**	**TOTALE dose giornaliera**
Settimana 1	Pacchetto contrassegnato "Settimana 1"	50 mg (1 compressa di Vimpat 50 mg)	50 mg (1 compressa di Vimpat 50 mg)	100 mg
Settimana 2	Pacchetto contrassegnato "Settimana 2"	100 mg (1 compressa di Vimpat 100 mg)	100 mg (1 compressa di Vimpat 100 mg)	200 mg
Settimana 3	Pacchetto contrassegnato "Settimana 3"	150 mg (1 compressa di Vimpat 150 mg)	150 mg (1 compressa di Vimpat 150 mg)	300 mg
Settimana 4	Pacchetto contrassegnato "Settimana 4"	200 mg (1 compressa di Vimpat 200 mg)	200 mg (1 compressa di Vimpat 200 mg)	400 mg

-Terapia di mantenimento (dopo le prime 4 settimane)
Dopo le prime 4 settimane di trattamento, il medico può aggiustare la dose che lei continuerà ad assumere per la terapia a lungo termine. Questa dose si chiama dose di mantenimento, e dipende dalla sua risposta a Vimpat. Nella maggior parte dei pazienti, la dose di mantenimento è compresa fra 200 mg e 400 mg al giorno.

Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
La confezione di inizio terapia non è adatta a bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg.

Se prende più Vimpat di quanto deve
Contatti immediatamente il medico se ha assunto più Vimpat di quanto avrebbe dovuto. Non provi a guidare.
Può avere:
- capogiro;
- sensazione di malessere (nausea) o stato di malessere (vomito);
- attacchi (crisi epilettiche), problemi del battito cardiaco come battito cardiaco lento, veloce o irregolare, coma o un calo della pressione sanguigna con battito cardiaco accelerato e sudorazione.

Se dimentica di prendere Vimpat
- Se ha dimenticato di prendere una dose di Vimpat e sono passate meno di 6 ore dall'ora abituale di assunzione, prenda Vimpat appena se lo ricorda.
- Se ha dimenticato di prendere una dose e sono passate più di 6 ore dall'ora abituale di assunzione, non prenda la compressa dimenticata. Prenda invece la prossima compressa di Vimpat all'orario abituale.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Vimpat
- Non interrompa il trattamento con Vimpat senza aver consultato il medico, poiché l'epilessia può ricomparire o peggiorare.
- Se il medico decide di farle interrompere la terapia con Vimpat, le fornirà le istruzioni su come diminuire gradualmente la dose.

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.

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 malessere (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;
- Stato di malessere (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, irritazione.

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.

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 nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 bambino su 10
- Naso che cola (rinofaringite);
- Febbre (piressia);
- Mal di gola (faringite);
- Diminuzione dell'appetito.

Non comune: può interessare fino a 1 bambino su 100
- Sensazione di sonnolenza o mancanza di energia (letargia).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Cambiamenti nel comportamento, non si comportano come fossero loro stessi.

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 Vimpat

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 dopo Scad. e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 Vimpat
- Il principio attivo è lacosamide.
  Una compressa di Vimpat 50 mg contiene 50 mg di lacosamide.
  Una compressa di Vimpat 100 mg contiene 100 mg di lacosamide.
  Una compressa di Vimpat 150 mg contiene 150 mg di lacosamide.
  Una compressa di Vimpat 200 mg contiene 200 mg di lacosamide.

- Gli altri componenti sono:
  Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa (a bassa sostituzione), silice colloidale anidra, crospovidone (poliplasdone XL-10 di grado farmaceutico), magnesio stearato.
  Rivestimento: alcol polivinilico, glicole polietilenico, talco, titanio diossido (E171), coloranti*
  * I coloranti sono:
  Compresse da 50 mg: ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), indigotina (E132).
  Compresse da 100 mg: ossido di ferro giallo (E172).
  Compresse da 150 mg: ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).
  Compresse da 200 mg: indigotina (E132).

Descrizione dell'aspetto di Vimpat e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Vimpat 50 mg sono rosa, ovali, delle dimensioni approssimative di 10,4 mm x 4,9 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '50' sull'altro.

- Le compresse rivestite con film di Vimpat 100 mg sono giallo scuro, ovali, delle dimensioni approssimative di 13,2 mm x 6,1 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '100' sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Vimpat 150 mg sono color salmone, ovali, delle dimensioni approssimative di 15,1 mm x 7,0 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '150' sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Vimpat 200 mg sono blu, ovali, delle dimensioni approssimative di 16,6 mm x 7,8 mm e con la scritta 'SP' incisa su un lato e '200' sull'altro.

La confezione di inizio terapia contiene 56 compresse rivestite con film, suddivise in 4 pacchetti:

- Il pacchetto contrassegnato 'Settimana 1' contiene 14 compresse da 50 mg,
- Il pacchetto contrassegnato 'Settimana 2' contiene 14 compresse da 100 mg,
- Il pacchetto contrassegnato 'Settimana 3' contiene 14 compresse da 150 mg,
- Il pacchetto contrassegnato 'Settimana 4' contiene 14 compresse da 200 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

Produttore
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgio
oppure
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germania.

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

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese/AAAA}

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.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vimpat 10 mg/ml sciroppo
lacosamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- 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 Vimpat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vimpat
3. Come prendere Vimpat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vimpat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vimpat e a cosa serve

Cos'è Vimpat
Vimpat 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 Vimpat
- Vimpat è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età.
- È utilizzato:
  - da solo e in associazione con altri medicinali antiepilettici per trattare una determinata forma di epilessia caratterizzata dal verificarsi di crisi a 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 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 prendere Vimpat

Non prenda Vimpat
- se è allergico alla lacosamide o ad 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 prenda Vimpat se rientra in uno dei suddetti casi. Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di prendere Vimpat se:

- ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone trattate con medicinali 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. Vimpat può causare capogiri - questo può aumentare il rischio di lesioni 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 prendere Vimpat.
Se sta assumendo Vimpat, si rivolga al medico nel caso in cui dovesse avere una crisi di tipo diverso o le crisi esistenti dovessero peggiorare.
Se sta assumendo Vimpat 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 al di sotto dei 4 anni
Vimpat non è raccomandato per bambini al di sotto dei 4 anni di età. Questo perché non si sa ancora se funzioni e se sia sicuro per i bambini in questa fascia di età.

Altri medicinali e Vimpat
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 Vimpat 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 prendere Vimpat.

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti farmaci - questo perché essi possono aumentare o diminuire l'effetto di Vimpat sul suo corpo:
- medicinali per infezioni fungine chiamati fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo;
- un medicinale per l'HIV chiamato ritonavir;
- medicinali usati per trattare infezioni batteriche chiamati 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 prendere Vimpat.

Vimpat con alcol
Come misura precauzionale di sicurezza, non assuma Vimpat con alcol.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si raccomanda di non assumere Vimpat durante la gravidanza o l'allattamento, poiché gli effetti di Vimpat sul feto o sul neonato non sono noti. Inoltre non è noto se Vimpat passa nel latte materno. Consulti immediatamente il medico se è in gravidanza o pianifica una gravidanza. La aiuterà a

decidere se deve assumere Vimpat 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 Vimpat può causare capogiro o visione offuscata.

Vimpat contiene sorbitolo, sodio, metile paraidrossibenzoato sodico, aspartame e propilene glicole
- Sorbitolo (un tipo di zucchero): questo medicinale contiene 187 mg di sorbitolo per ciascun ml. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico ha riscontrato a lei (o al suo bambino) una intolleranza ad alcuni zuccheri o se le è stata diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF), una rara malattia genetica per cui chi ne è affetto non riesce a metabolizzare il fruttosio, lo contatti prima che lei (o il suo bambino) assuma o riceva questo medicinale. Il sorbitolo può causare fastidio intestinale e lieve effetto lassativo.
- Sodio (sale): questo medicinale contiene 1,42 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascun ml. Questa quantità è equivalente allo 0,07 % dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata per un adulto.
- Metile paraidrossibenzoato sodico (E219) può causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- Aspartame (E951): questo medicinale contiene 0,032 mg di aspartame per ciascun ml. L'aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannosa se soffre di fenilchetonuria (FCU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché il corpo non è in grado di metabolizzarla in modo appropriato.
- Propilene glicole (E1520): questo medicinale contiene 2,14 mg di propilene glicole per ciascun ml.

3. Come prendere Vimpat

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prendere Vimpat
- PrendaVimpat due volte ogni giorno – una volta al mattino e una volta alla sera.
- Cerchi di prenderlo circa alla stessa ora ogni giorno.
- Può prendere Vimpat con o senza cibo.

Di solito inizierà prendendo una dose ridotta ogni giorno e il medico la aumenterà lentamente nel corso di un certo numero di settimane. Quando raggiunge la dose che va bene per lei, questa è chiamata "dose di mantenimento", quindi prenda la stessa quantità ogni giorno. Vimpat è utilizzato come trattamento a lungo termine. Deve continuare a prendere Vimpat finché il medico non le dice di interromperlo.

Quanto prenderne
Qui di seguito sono elencate le normali dosi raccomandate di Vimpat 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
- Utilizzare il bicchiere dosatore in dotazione.

<u>Quando prende Vimpat da solo</u>
La dose iniziale di Vimpat è solitamente di 50 mg (5 ml) due volte al giorno.
Il medico può anche prescrivere una dose iniziale di 100 mg (10 ml) di Vimpat due volte al giorno.

Il medico può aumentare la sua dose giornaliera di 50 mg (5 ml) due volte al giorno ogni settimana, fino a raggiungere una dose di mantenimento, compresa fra 100 mg (10 ml) e 300 mg (30 ml) due volte al giorno.

Quando prende Vimpat con altri medicinali antiepilettici
La dose iniziale di Vimpat è solitamente di 50 mg (5 ml) due volte al giorno.

Il medico può aumentare la dose giornaliera di 50 mg (5 ml) due volte al giorno ogni settimana, fino a raggiungere una dose di mantenimento, compresa fra 100 mg (10 ml) e 200 mg (20 ml) due volte al giorno.

Se pesa 50 kg o più, il medico può decidere di iniziare il trattamento con Vimpat con una singola dose "di carico" di 200 mg (20 ml). 12 ore più tardi inizierebbe quindi la sua di dose di mantenimento.

Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
- Utilizzare la siringa per somministrazione orale in dotazione.

Quando prende Vimpat da solo
Il medico deciderà la dose di Vimpat sulla base del suo peso corporeo.

Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0,1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 6 mg (0,6 ml) per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno, per i bambini di peso inferiore ai 40 kg. La dose massima raccomandata è 5 mg (0,5 ml) per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno, per i bambini di peso compreso fra i 40 kg e i 50 kg. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio:

Prendere Vimpat da solo – Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei:

Da prendere due volte al giorno per bambini a partire dai 4 anni di età e **di peso inferiore ai 40 kg**

Peso	Dose iniziale: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	0,5 ml/kg	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
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 prendere due volte al giorno per bambini e adolescenti di età superiore ai 4 anni e **di peso compreso fra i 40 kg e i 50 kg**:

Peso	Dose iniziale: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	Dose massima raccomandata: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Quando prende Vimpat con altri medicinali antiepilettici
Il medico deciderà la dose di Vimpat sulla base del suo peso corporeo.

Nei bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo inferiore ai 20 kg:

- Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0,1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 6 mg (0,6 ml), per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio:

Prendere Vimpat con altri medicinali antiepilettici – **Bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo inferiore ai 20 kg -** Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei:

Da prendere due volte al giorno per bambini a partire dai 4 anni di età e **di peso inferiore ai 20 kg**

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

Nei bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo compreso fra i 20 e i 30 kg:

- Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0,1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 5 mg (0,5 ml), per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio.

Prendere Vimpat con altri medicinali antiepilettici – **Bambini e adolescenti con peso corporeo compreso fra i 20 kg e i 30 kg -** Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei.

Da prendere due volte al giorno per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età **con peso corporeo compreso fra i 20 kg e i 30 kg**:

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

Nei bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo compreso fra i 30 e i 50 kg:

- solitamente la dose iniziale è 1 mg (0.1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 4 mg (0,4 ml), per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio.

Prendere Vimpat con altri medicinali antiepilettici - **Bambini e adolescenti con peso corporeo compreso fra i 30 kg e i 50 kg -** Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei:

Da prendere due volte al giorno per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età **con peso corporeo compreso fra i 30 kg e i 50 kg**:

Peso	Dose iniziale: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	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

Istruzioni per l'uso: bicchiere dosatore

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

- Utilizzare il bicchiere dosatore in dotazione.

1. Agiti bene il flacone prima dell'uso.
2. Riempia il bicchiere dosatore fino alla tacca della dose in millilitri (ml) prescritta dal medico.
3. Inghiottisca la dose di sciroppo.
4. Poi beva dell'acqua.

Istruzioni per l'uso: siringa per somministrazione orale

Il medico le mostrerà come utilizzare la siringa per somministrazione orale, prima del primo uso. Se ha domande, si rivolga nuovamente al medico o al farmacista.

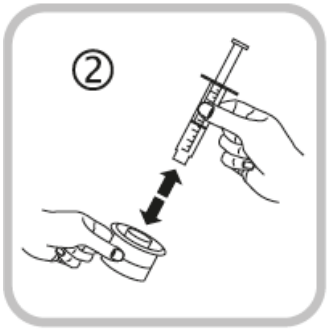
Bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg

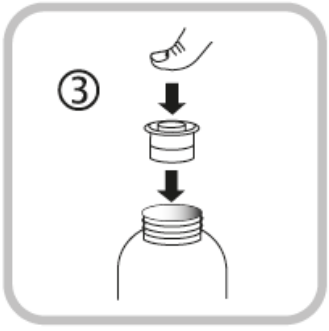
- Utilizzare la siringa per somministrazione orale e l'adattatore in dotazione.

Agiti bene il flacone prima dell'uso.
Apra il flacone premendo il tappo e ruotandolo contemporaneamente in senso antiorario (figura 1).

Segua questi passaggi la prima volta che prende Vimpat:

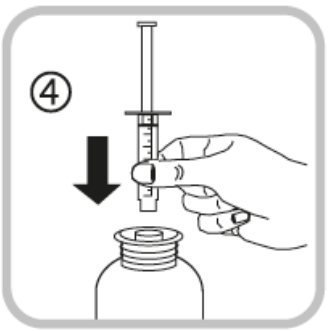
- Tolga l'adattatore dalla siringa per somministrazione orale (figura 2).
- Collochi l'adattatore nel collo del flacone (figura 3). Si assicuri che sia ben fissato. Non è necessario rimuovere l'adattatore dopo l'uso.

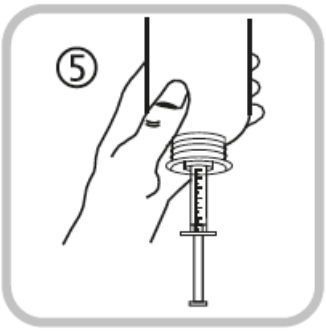




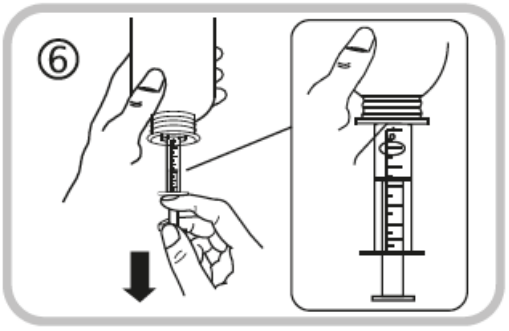
Segua questi passaggi ogni volta che prende Vimpat:

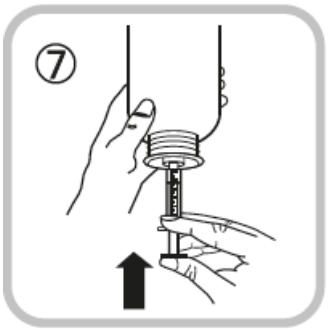
- Inserisca la siringa per somministrazione orale nell'apertura dell'adattatore (figura 4).
- Capovolga il flacone (figura 5).

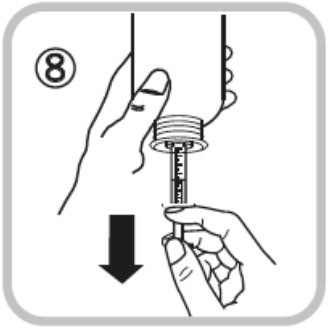




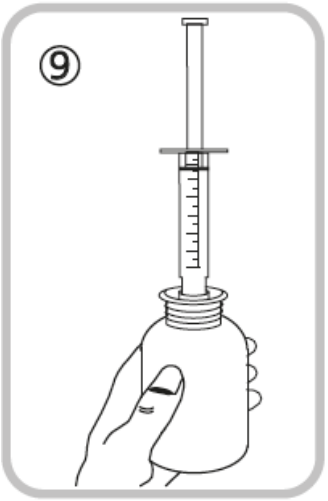
- Tenga con una mano il flacone capovolto e utilizzi l'altra mano per riempire la siringa per somministrazione orale.
- Tiri lo stantuffo verso il basso per riempire la siringa per somministrazione orale con una piccola quantità di soluzione (figura 6).
- Spinga lo stantuffo verso l'alto per eliminare eventuali bolle (figura 7).
- Tiri lo stantuffo verso il basso fino alla tacca della dose in millilitri (ml) prescritta dal medico (figura 8).

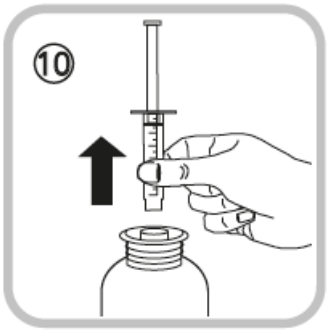






- Riporti il flacone nella posizione iniziale (figura 9).
- Estragga dall'adattatore la siringa per somministrazione orale (figura 10).

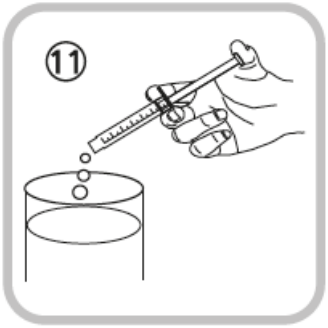




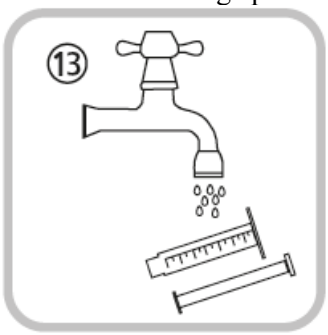
È possibile scegliere due modi di bere il medicinale:

- svuoti il contenuto della siringa per somministrazione orale in poca acqua spingendo fino in fondo lo stantuffo della siringa (figura 11) – poi dovrà bere tutta l'acqua (quindi aggiunga solo la quantità di acqua che rende più facile bere lo sciroppo) **oppure**

- beva la soluzione direttamente dalla siringa per somministrazione orale, senza acqua (figura 12) – beva tutto il contenuto della siringa per somministrazione orale.



- Chiuda il flacone con il tappo a vite di plastica (non è necessario togliere l'adattatore).
- Lavi la siringa per somministrazione orale solo con acqua (figura 13).



Se prende più Vimpat di quanto deve
Contatti immediatamente il medico se ha assunto più Vimpat di quanto avrebbe dovuto. Non provi a guidare.
Può avere:
- capogiro;
- sensazione di malessere (nausea) o stato di malessere (vomito);
- attacchi (crisi epilettiche), problemi del battito cardiaco come battito cardiaco lento, veloce o irregolare, coma o un calo della pressione sanguigna con battito cardiaco accelerato e sudorazione.

Se dimentica di prendere Vimpat
- Se ha dimenticato di prendere una dose di Vimpat e sono passate meno di 6 ore dall'ora abituale di assunzione, prenda Vimpat appena se lo ricorda.
- Se ha dimenticato di prendere una dose e sono passate più di 6 ore dall'ora abituale di assunzione, non prenda la dose dimenticata di sciroppo. Prenda invece la prossima dose di Vimpat sciroppo all'orario abituale.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Vimpat
- Non interrompa il trattamento con Vimpat senza aver consultato il medico, poiché l'epilessia può ricomparire o peggiorare.
- Se il medico decide di farle interrompere la terapia con Vimpat, le fornirà le istruzioni su come diminuire gradualmente la dose.

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 malessere (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;
- Stato di malessere (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, irritazione.

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.

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 nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 bambino su 10
- Naso che cola (rinofaringite);
- Febbre (piressia);
- Mal di gola (faringite);
- Diminuzione dell'appetito.

Non comune: può interessare fino a 1 bambino su 100
- Sensazione di sonnolenza o mancanza di energia (letargia).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Cambiamenti nel comportamento, non si comportano come fossero loro stessi.

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 Vimpat

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 sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non refrigerare.
Una volta aperto, il flacone di sciroppo, non lo utilizzi oltre i 2 mesi.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 Vimpat
- Il principio attivo è lacosamide. 1 ml di Vimpat sciroppo contiene 10 mg di lacosamide.
- Gli altri componenti sono: glicerolo (E422), carmellosa sodica, sorbitolo liquido (cristallizzabile) (E420), glicole polietilenico 4000, sodio cloruro, acido citrico anidro, potassio acesulfame (E950), metile paraidrossibenzoato sodico (E219), aroma fragola (contiene glicole propilenico, maltolo), aroma di mascheramento (contiene glicole propilenico, aspartame (E951), acesulfame potassico (E950), maltolo, acqua deionizzata), acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Vimpat e contenuto della confezione
- Vimpat 10 mg/ml sciroppo è un liquido limpido leggermente viscoso, da incolore a giallo-marrone.
- Vimpat è disponibile in un flacone da 200 ml.

Gli astucci di Vimpat sciroppo contengono un bicchiere dosatore da 30 ml con tacche graduate e una siringa per somministrazione orale da 10 ml.
- Il bicchiere dosatore è adatto per adulti, adolescenti e bambini di peso pari o superiore ai 50 kg. Ciascuna tacca graduata (5 ml) del bicchiere dosatore corrisponde a 50 mg di lacosamide (ad esempio 2 tacche graduate corrispondono a 100 mg).

- La siringa per somministrazione orale è adatta per bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg. Una siringa per somministrazione orale piena (10 ml) corrisponde a 100 mg di lacosamide. Il volume minimo estraibile è 1 ml, ossia 10 mg di lacosamide. Dopo questo ciascuna tacca graduata (0,25 ml) corrisponde a 2,5 mg di lacosamide (ad esempio 4 tacche graduate corrispondono a 10 mg).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

Produttore
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germania
oppure
UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgio.

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

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese/AAAA}

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.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione
lacosamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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 Vimpat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vimpat
3. Come usare Vimpat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vimpat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vimpat e a cosa serve

Cos'è Vimpat
Vimpat 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 Vimpat
- Vimpat è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età.
- È utilizzato:
  - da solo e in associazione con altri medicinali antiepilettici per trattare una determinata forma di epilessia caratterizzata dal verificarsi di crisi a 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 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 Vimpat

Non usi Vimpat
- se è allergico alla lacosamide o ad 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 Vimpat 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 Vimpat se:
- ha pensato di farsi del male o di uccidersi. Un piccolo numero di persone trattate con medicinali 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. Vimpat può causare capogiri - questo può aumentare il rischio di lesioni 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 Vimpat.
Se sta assumendo Vimpat, si rivolga al medico nel caso in cui dovesse avere una crisi di tipo diverso o le crisi esistenti dovessero peggiorare.
Se sta assumendo Vimpat 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 al di sotto dei 4 anni
Vimpat non è raccomandato per bambini al di sotto dei 4 anni di età. Questo perché non si sa ancora se funzioni e se sia sicuro per i bambini in questa fascia di età.

Altri medicinali e Vimpat
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 Vimpat 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 Vimpat.

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti farmaci - questo perché essi possono aumentare o diminuire l'effetto di Vimpat sul suo corpo:
- medicinali per infezioni fungine chiamati fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo;
- un medicinale per l'HIV chiamato ritonavir;
- medicinali usati per trattare infezioni batteriche chiamati 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 Vimpat.

Vimpat con alcol
Come misura precauzionale di sicurezza, non assuma Vimpat con alcol.

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

Si raccomanda di non usare Vimpat durante la gravidanza o l'allattamento, poiché gli effetti di Vimpat sul feto o sul neonato non sono noti. Inoltre non è noto se Vimpat passa nel latte materno. Consulti immediatamente il medico se è in gravidanza o pianifica una gravidanza. La aiuterà a decidere se deve usare Vimpat 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 Vimpat può causare capogiro o visione offuscata.

Vimpat contiene sodio
Questo medicinale contiene 59,8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questa quantità è equivalente al 3 % dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata per un adulto.

3. Come usare Vimpat

Usi sempre questo medicinale esattamente come le ha detto il medico o il farmacista. Consulti il medico o il farmacista se non è sicuro.

Usare Vimpat
- Vimpat può essere iniziato:
  - prendendo il medicinale per bocca oppure
  - con somministrazione come infusione endovenosa (a volte chiamata "infusione EV") in cui il medicinale le viene somministrato in vena da un medico o da un infermiere. Viene somministrato in un periodo di tempo compreso fra i 15 e i 60 minuti.
- L'infusione EV viene solitamente usata per un breve periodo quando non può assumere il medicinale per bocca.
- Il medico deciderà per quanti giorni riceverà le infusioni. Ci sono dati su due infusioni giornaliere di Vimpat fino a 5 giorni. Per trattamenti per periodi maggiori sono disponibili Vimpat compresse e sciroppo.

Quando passa dall'infusione all'assunzione del medicinale per bocca (o viceversa) la quantità totale che prende ogni giorno e la frequenza delle dosi rimangono le stesse.
- Usi Vimpat due volte ogni giorno – una volta al mattino e una volta la sera.
- Cerchi di usarlo circa alla stessa ora ogni giorno.

Quanto usarne
Qui di seguito sono elencate le normali dosi raccomandate di Vimpat 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 a 50 kg e adulti
Quando usa Vimpat da solo
La dose iniziale di Vimpat è solitamente di 50 mg due volte al giorno.
Il medico può anche prescrivere una dose iniziale di 100 mg di Vimpat due volte al giorno.

Il medico può aumentare la sua dose giornaliera di 50 mg due volte al giorno ogni settimana, fino a raggiungere la dose di mantenimento, compresa fra 100 mg e 300 mg due volte al giorno.

Quando usa Vimpat con altri medicinali antiepilettici
La dose iniziale di Vimpat è solitamente di 50 mg due volte al giorno.

Il medico può aumentare ogni settimana la dose giornaliera di 50 mg due volte al giorno. 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 Vimpat 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
Quando usa Vimpat da solo
Il medico deciderà la dose di Vimpat sulla base del suo peso corporeo.

Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0,1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.
Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 6 mg (0,6 ml) per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno, per i bambini di peso inferiore ai 40 kg. La dose massima raccomandata è 5 mg (0,5 ml) per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno, per i bambini di peso compreso fra i 40 kg e i 50 kg. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio:

Uso di Vimpat da solo – Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei.

Da usare due volte al giorno per bambini a partire dai 4 anni di età e **di peso inferiore ai 40 kg**

Peso	Dose iniziale: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	0,5 ml/kg	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
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 di età superiore ai 4 anni e **di peso compreso fra i 40 kg e i 50 kg**:

Peso	Dose iniziale: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	0,4 ml/kg	Dose massima raccomandata: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Quando usa Vimpat con altri medicinali antiepilettici
Il medico deciderà la dose di Vimpat sulla base del suo peso corporeo.

Nei bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo inferiore ai 20 kg:
- Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0,1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 6 mg (0,6 ml), per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio:

Uso di Vimpat con altri medicinali antiepilettici – **Bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo inferiore ai 20 kg -** Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei.

Da usare due volte al giorno per bambini a partire dai 4 anni di età e **di peso inferiore ai 20 kg**

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

Nei bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo compreso fra i 20 e i 30 kg:

- Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0,1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 5 mg (0,5 ml), per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio.

Uso di Vimpat con altri medicinali antiepilettici – **Bambini e adolescenti con peso corporeo compreso fra i 20 kg e i 30 kg -** Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei.

Da usare due volte al giorno per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età **con peso corporeo compreso fra i 20 kg e i 30 kg**:

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

Nei bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo compreso fra i 30 e i 50 kg:

- Solitamente la dose iniziale è 1 mg (0.1 ml), per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, due volte al giorno.

Il medico può poi aumentare ogni settimana la sua dose giornaliera di 1 mg (0,1 ml) per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino a raggiungere una dose di mantenimento. La dose massima raccomandata è 4 mg (0,4 ml), per ogni kg di peso corporeo, due volte al giorno. Qui di seguito sono riportate le tabelle di dosaggio.

Uso di Vimpat con altri medicinali antiepilettici - **Bambini e adolescenti con peso corporeo compreso fra i 30 kg e i 50 kg -** Solo come informazioni di riferimento. Il medico calcolerà la dose adatta a lei:

Da usare due volte al giorno per bambini e adolescenti a partire dai 4 anni di età **con peso corporeo compreso fra i 30 kg e i 50 kg**:

Peso	Dose iniziale: 0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	0,3 ml/kg	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 il trattamento con Vimpat
Se il medico decide di interrompere la terapia con Vimpat, la dose dovrà essere diminuita gradualmente. Questo ha lo scopo di prevenire la ricomparsa o il 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 malessere (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;
- Stato di malessere (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, irritazione.

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.

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
Si possono avere effetti indesiderati locali.

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10
- Dolore o fastidio o irritazione nella sede di iniezione.

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100
- Rossore nella sede di iniezione.

Altri effetti indesiderati nei bambini

Comune: può interessare fino a 1 bambino su 10
- Naso che cola (rinofaringite);
- Febbre (piressia);
- Mal di gola (faringite);
- Diminuzione dell'appetito.

Non comune: può interessare fino a 1 bambino su 100
- Sensazione di sonnolenza o mancanza di energia (letargia).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Cambiamenti nel comportamento, non si comportano come fossero loro stessi.

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 Vimpat

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 sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Ciascun flaconcino di Vimpat soluzione per infusione deve essere utilizzato una sola volta. Ogni eventuale residuo di soluzione inutilizzata deve essere gettato.

La soluzione va utilizzata solo se è limpida, senza alterazioni del colore e priva di corpi estranei.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 Vimpat

- Il principio attivo è lacosamide.
  1 ml di Vimpat soluzione per infusione contiene 10 mg di lacosamide.
  1 flaconcino contiene 20 ml di Vimpat soluzione per infusione, equivalenti a 200 mg di lacosamide.
- Gli altri componenti sono: sodio cloruro, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Vimpat e contenuto della confezione

- Vimpat 10 mg/ml soluzione per infusione è una soluzione limpida ed incolore.

Vimpat soluzione per infusione è disponibile in confezioni da 1 flaconcino e da 5 flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 20 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

Produttore
UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgio
oppure
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Alfred-Nobel Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germania.

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

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Portugal
Bial – Portela & Cª, S.A.
Tel: + 351 22 986 6100

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese/AAAA}

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

Vimpat soluzione per infusione può essere somministrato senza ulteriore diluizione, oppure può essere diluito con le seguenti soluzioni: sodio cloruro 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 per il prodotto miscelato con questi diluenti e conservato in contenitori di vetro o sacche di PVC.