

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vimpat 10 mg/ml, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de sirop contient 10 mg de lacosamide.
Un flacon de 465 ml contient 4 650 mg de lacosamide.

Excipients :

Chaque ml de Vimpat sirop contient 187 mg de sorbitol (E420), 2,60 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), 0,032 mg d'aspartame (E951) et 1,42 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.
Liquide clair légèrement visqueux, incolore à jaune-brun.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vimpat est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 16 ans et plus, ne pouvant avaler les comprimés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Attention – vous devez informer votre patient :

- Que Vimpat sirop est désormais dosé à 10 mg/ml,
- Qu'il ne doit utiliser que le gobelet doseur inclus dans la boîte de Vimpat 10 mg/ml, sirop afin d'éviter tout risque de sous dosage,
- sur les modalités d'utilisation de ce nouveau gobelet doseur désormais gradué en ml.

Posologie

Vimpat 10 mg/ml, sirop est fourni avec un gobelet doseur gradué en ml et une notice comportant des instructions d'utilisation.

Vimpat doit être administré en deux prises par jour. La dose initiale recommandée est de **50 mg (5 ml)** deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de **100 mg (10 ml)** deux fois par jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être à nouveau augmentée de 50 mg deux fois par jour chaque semaine, jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg (20 ml) deux fois par jour).

Vimpat peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Conformément à la pratique clinique actuelle, si Vimpat doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine $[Cl_{CR}] > 30$ ml/min). Une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/min) et

chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. Chez les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité pharmacologique identifiée. Chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale, l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Sujet âgé (plus de 65 ans)

Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. L'expérience avec le lacosamide chez le sujet épileptique âgé est limitée. Une clairance rénale diminuée associée à l'âge avec une augmentation des niveaux d'AUC doit être prise en compte chez les sujets âgés (voir « utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale » ci-dessus et en rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Vimpat n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 16 ans, car aucune donnée de tolérance et d'efficacité n'est disponible dans ces tranches d'âge.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sensations vertigineuses

Le traitement par le lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui peuvent augmenter le risque de survenue de blessure accidentelle ou de chutes. Par conséquent, les patients doivent être avertis de ne pas effectuer d'effort physique sans précautions avant d'être familiarisés avec les effets potentiels du médicament (voir rubrique 4.8).

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

Des allongements de l'espace PR ont été observés au cours des études cliniques avec le lacosamide. Le lacosamide doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque ou une cardiopathie sévère telle que des antécédents d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque. La prudence est de rigueur particulièrement avec les patients âgés pour lesquels il pourrait exister un risque accru de troubles cardiaques ou quand le lacosamide est utilisé en association avec des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR.

Des cas de blocs AV du second degré ou supérieur ont été rapportés depuis la commercialisation. Lors des études contrôlées *versus* placebo chez des patients présentant une épilepsie, aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des symptômes de bloc AV du second degré ou supérieur (par ex. pouls lent ou irrégulier, sensation d'étourdissement et évanouissement) ainsi que des symptômes de fibrillation et de flutter auriculaires (par ex. palpitations, pouls rapide ou irrégulier, essoufflement). Il doit être recommandé aux patients de consulter un médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Idées et comportements suicidaires

Des cas d'idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les

données disponibles n'excluent pas la possibilité de l'augmentation de ce risque avec le lacosamide. Par conséquent, les patients devront être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leurs soignants) de consulter un médecin si des signes d'idées ou comportements suicidaires apparaissent (voir rubrique 4.8).

Vimpat sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), qui peut être responsable de réactions allergiques (éventuellement retardées). Il contient également 3,7 g de sorbitol (E420) par dose (200 mg de lacosamide), correspondant à une valeur calorique de 9,7 kcal. Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Le sirop contient de l'aspartame (E 951), source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie. Il contient 1, 24 mmol (soit 28,36 mg) de sodium par dose (200 mg de lacosamide). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

Le lacosamide doit être administré avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR (carbamazépine, lamotrigine, prégabaline) et chez ceux traités par des médicaments antiarythmiques de la classe I. Toutefois, les analyses de sous-groupes au cours des essais cliniques n'ont pas identifié d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'espace PR chez les patients en cas d'administration concomitante de carbamazépine ou de lamotrigine.

Données *in vitro*

Les données suggèrent généralement que le lacosamide entraîne assez peu d'interactions médicamenteuses. Les études *in vitro* montrent que les enzymes CYP1A2, 2B6 et 2C9 ne sont pas induits et que CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 et 2E1 ne sont pas inhibés par le lacosamide aux concentrations plasmatiques observées dans les essais cliniques. Une étude *in vitro* montre que le lacosamide n'est pas transporté par la glycoprotéine P dans l'intestin. Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl.

Données *in vivo*

Le lacosamide n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur des CYP2C19 et 3A4 cliniquement pertinent. Le lacosamide ne modifie pas l'AUC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4, lacosamide 200 mg 2 fois par jour) mais la C_{max} du midazolam a été légèrement augmentée (30 %). Le lacosamide ne modifie pas la pharmacocinétique de l'oméprazole (métabolisé par les CYP2C19 et 3A4, lacosamide 300 mg 2 fois par jour).

L'oméprazole (40 mg/jour), inhibiteur du CYP2C19, n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition au lacosamide. Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs modérés du CYP2C19 modifient de façon cliniquement pertinente l'exposition systémique au lacosamide.

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

Des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire modérément l'exposition systémique du lacosamide. Par conséquent, la mise en œuvre ou l'interruption d'un traitement par ces inducteurs enzymatiques doit être effectuée avec précaution.

Antiépileptiques

Dans les essais d'interactions médicamenteuses, le lacosamide n'a pas affecté de manière significative les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de l'acide valproïque. Les concentrations plasmatiques en lacosamide n'ont pas été affectées par la carbamazépine et l'acide valproïque. L'analyse pharmacocinétique de population montre qu'un traitement concomitant avec d'autres antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 %.

Contraceptifs oraux

Dans une étude d'interactions, il n'a été observé aucune interaction cliniquement significative entre le lacosamide et les contraceptifs oraux, éthinylœstradiol et lévonorgestrel. Les concentrations de progestérone n'ont pas été affectées lorsque les médicaments ont été co-administrés.

Autres

Les études d'interactions médicamenteuses ont montré que le lacosamide n'a pas effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre le lacosamide et la metformine.

Aucune donnée n'est disponible sur l'interaction entre le lacosamide et l'alcool.

Le lacosamide montre une faible liaison aux protéines, inférieure à 15 %. Par conséquent, les interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments par compétition au niveau des sites de liaison aux protéines sont considérées comme peu probables.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été notée en cas de polythérapie, cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie.

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

Risque lié au lacosamide

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

Le lacosamide ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité manifeste (c'est-à-dire lorsque le bénéfice pour la mère prévaut clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si une femme prévoit une grossesse, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée.

Allaitement

Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de lacosamide dans le lait maternel. Par précaution, l'allaitement devra être interrompu durant le traitement par le lacosamide.

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

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

Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules, ni d'utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets de Vimpat sur la capacité à effectuer ce type d'activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

En se basant sur l'analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo ayant porté sur 1 308 patients atteints d'épilepsie partielle, un total de 61,9 % des patients du groupe lacosamide et 35,2 % des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés pendant le traitement par le lacosamide ont été les suivants : sensations vertigineuses, céphalées, nausées et diplopie. Ils ont été généralement d'intensité légère à modérée. Certains d'entre eux ont été dépendants de la dose et ont pu être soulagés en réduisant la posologie. L'incidence et la sévérité des réactions indésirables affectant le système nerveux central (SNC) et le tractus gastro-intestinal ont généralement diminué avec le temps. Au cours de toutes les études contrôlées, le taux d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables a

été de 12,2 % pour les patients du groupe lacosamide et de 1,6 % chez les patients du groupe placebo. L'effet indésirable ayant entraîné le plus fréquemment une interruption du traitement a été la survenue de sensations vertigineuses.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques poolées contrôlées *versus* placebo (ayant une incidence $\geq 1\%$ dans le groupe lacosamide et $> 1\%$ par rapport au groupe placebo) et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse ⁽²⁾
Affections psychiatriques		Dépression Confusion ⁽¹⁾ Insomnie ⁽²⁾	Agressivité ⁽²⁾ Agitation ⁽²⁾ Humeur euphorique ⁽²⁾ Troubles psychotiques ⁽²⁾ Tentative de suicide ⁽²⁾ Idées suicidaires ⁽²⁾
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie ⁽¹⁾ Dysarthrie ⁽¹⁾ Troubles de l'attention ⁽¹⁾	
Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphène ⁽¹⁾	
Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire ⁽²⁾ Bradycardie ⁽²⁾ Fibrillation auriculaire ⁽²⁾ Flutter auriculaire ⁽²⁾
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie ⁽¹⁾ Sécheresse buccale ⁽¹⁾	
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽²⁾
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées ⁽¹⁾	Angioedème ⁽²⁾ Urticaire ⁽²⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires ⁽¹⁾	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité ⁽¹⁾	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Lacérations cutanées	

⁽¹⁾Effets indésirables potentiellement importants identifiés comme ayant été rapportés dans les études cliniques poolées avec une incidence ne correspondant pas aux critères décrits ci-dessus.

⁽²⁾Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

Lors des études cliniques chez les patients épileptiques, le taux d'incidence des blocs AV du 1^{er} degré rapportés est peu fréquent : respectivement 0,7 % ; 0 % ; 0,5 % et 0 % pour le lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg ou le placebo. Aucun bloc AV du deuxième degré ou plus élevé n'a été observé lors de ces études. Cependant, des cas de blocs AV du deuxième et du troisième degré associés au traitement par le lacosamide ont été rapportés depuis la commercialisation.

Lors des études cliniques, le taux d'incidence des syncopes est peu important et n'a montré aucune différence entre les patients épileptiques traités par le lacosamide (0,1 %) et les patients épileptiques recevant le placebo (0,3 %).

Aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté lors des études cliniques à court terme ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation.

Anomalies biologiques

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

Réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale

Des réactions d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale ont été rapportées chez des patients traités par certains médicaments antiépileptiques. Ces réactions sont d'expression variable mais avec un tableau typique associant fièvre et éruption cutanée et peuvent impliquer différents organes. Des cas potentiels ont été rarement rapportés avec le lacosamide ; en cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale, le lacosamide doit être arrêté.

4.9 Surdosage

L'expérience clinique de surdosage au lacosamide est limitée. Les symptômes cliniques (sensations vertigineuses et nausées) observés après l'administration de doses de 1 200 mg par jour ont principalement affecté le système nerveux central et l'appareil gastro-intestinal et ont disparu avec des ajustements posologiques.

Le surdosage le plus élevé notifié au cours du programme de développement clinique du lacosamide a été une posologie de 12 g administrée simultanément avec de multiples autres antiépileptiques à des doses toxiques. Le sujet initialement comateux, a complètement récupéré sans séquelle permanente.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antiépileptiques, code ATC : N03AX18

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

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis grâce auquel le lacosamide exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

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

Effets pharmacodynamiques

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

stimulation électrique (kindling).

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

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Vimpat comme traitement adjuvant aux doses recommandées (200 mg/jour, 400 mg/jour) a été établie au cours de trois études cliniques multicentriques, randomisées et contrôlées *versus* placebo sur une période d'entretien de 12 semaines.

Lors des essais contrôlés, il a été démontré que la dose de 600 mg/jour de Vimpat était également efficace ; bien que l'efficacité ait été similaire à celle de la dose de 400 mg/jour, les patients étaient moins susceptibles de la tolérer en raison d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et gastro-intestinaux. Par conséquent, la dose de 600 mg/jour n'est pas recommandée. La dose maximale recommandée est de 400 mg/jour.

Ces études, ayant porté sur 1 308 patients présentant une épilepsie partielle d'une durée moyenne de 23 ans, ont été conçues pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide administré en association à 1–3 antiépileptiques chez des patients présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, non contrôlées.

Dans l'ensemble, la proportion de sujets présentant une réduction de 50 % de la fréquence des crises était de 23 %, 34 % et 40 % pour le placebo et le lacosamide aux doses de 200 mg/jour et 400 mg/jour.

Les données concernant l'arrêt des antiépileptiques associés sont insuffisantes pour justifier le passage en monothérapie avec le lacosamide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lacosamide est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale des comprimés de lacosamide est approximativement de 100 %. Après administration orale, la concentration plasmatique du lacosamide sous forme inchangée augmente rapidement et la C_{max} est atteinte environ 0,5 à 4 heures après l'administration. Les comprimés de Vimpat et le sirop sont bioéquivalents. Les aliments n'affectent pas le taux et l'importance de l'absorption.

Distribution

Le volume de distribution est approximativement égal à 0,6 l/kg. Le lacosamide montre une liaison aux protéines plasmatiques inférieure à 15 %.

Biotransformation

95 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et sous forme de métabolites. Le métabolisme du lacosamide n'a pas été complètement identifié.

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

Une fraction polaire considérée comme étant des dérivés de la sérine représente approximativement 20 % dans l'urine, mais a été détectée seulement en faible quantité (entre 0 et 2 %) dans le plasma de quelques sujets. De faibles quantités (0,5 à 2 %) de métabolites additionnels sont retrouvées dans l'urine.

Les données *in vitro* montrent que les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 peuvent catalyser la formation du métabolite O-desméthyl-lacosamide mais le principal isoenzyme y contribuant n'a pas été confirmé *in vivo*. Aucune différence cliniquement significative de l'exposition au lacosamide n'a été observée en comparant sa pharmacocinétique chez les métaboliseurs importants (MIs ou métaboliseurs rapides ayant un CYP2C19 fonctionnel) et les métaboliseurs faibles (MFs ou métaboliseurs lents manquant de CYP2C19 fonctionnel).

De plus, un essai d'interactions avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) n'a pas montré de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de lacosamide indiquant que l'importance de cette voie est mineure.

La concentration plasmatique en O-desméthyl-lacosamide est approximativement de 15 % de la concentration plasmatique de lacosamide. Ce métabolite principal n'a pas d'activité pharmacologique connue.

Élimination

Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation par excrétion rénale et biotransformation. Après administration orale et intraveineuse de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la

radioactivité administrée est retrouvée dans l'urine, et moins de 0,5 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination du médicament sous forme inchangée est approximativement de 13 heures. La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose et constante dans le temps, avec de faibles variations intra et interindividuelles. Après une administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenues au bout de 3 jours. La concentration plasmatique augmente avec un facteur d'accumulation approximativement de 2.

Propriétés pharmacocinétiques dans certaines populations de patients

Sexe

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

Insuffisance rénale

L'aire sous la courbe (AUC) du lacosamide est augmentée d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et de 60 % chez les insuffisants rénaux sévères et les patients ayant une affection rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse par rapport à des sujets sains, tandis que la C_{max} n'est pas modifiée.

Le lacosamide est efficacement éliminé du plasma par hémodialyse. Après une hémodialyse de quatre heures, l'AUC du lacosamide est réduite d'approximativement 50 %. Par conséquent, une dose supplémentaire est recommandée après une hémodialyse (voir rubrique 4.2). L'exposition au métabolite O-desméthyl est augmentée de plusieurs fois chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. En absence d'hémodialyse, chez les patients ayant une affection rénale au stade terminal, les taux sont augmentés et continuent à augmenter pendant l'échantillonnage de 24 heures. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite chez les sujets en stade terminal pourrait augmenter les effets indésirables mais aucune activité pharmacologique de ce métabolite n'a été identifiée.

Insuffisance hépatique

Les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) ont montré des concentrations plasmatiques de lacosamide supérieures (environ 50 % plus élevées que l'aire sous la courbe normale). Cette exposition plus importante était en partie due à une fonction rénale réduite chez les sujets étudiés. La diminution de la clairance non rénale chez les patients de l'essai était responsable de l'augmentation de 20 % de l'AUC du lacosamide. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé (plus de 65 ans)

Dans une étude chez des hommes et des femmes âgés, incluant 4 patients de plus de 75 ans, l'AUC était augmentée d'environ 30 et 50 % respectivement, comparativement aux hommes jeunes. Ceci est en partie lié à un poids corporel plus faible. La différence normalisée de poids corporel est 26 et 23 % respectivement. Une augmentation de la variabilité en termes d'exposition a également été observée. La clairance rénale du lacosamide n'était que légèrement diminuée chez le sujet âgé dans cette étude.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité, les concentrations plasmatiques en lacosamide obtenues étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez les patients, ce qui laisse de faibles marges ou pas de marge pour une exposition chez l'homme.

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

Dans les études de toxicité à doses répétées, de légers changements hépatiques réversibles ont été observés chez le rat démarrant à environ 3 fois l'exposition clinique. Ces changements ont inclus une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie des hépatocytes, des augmentations des concentrations sériques en enzymes hépatiques et des augmentations du cholestérol total et des

triglycérides. Mis à part l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre modification histopathologique n'a été observée.

Les études de toxicité de la reproduction et du développement chez les rongeurs et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène mais une augmentation du nombre de mort-nés et de décès dans la période du péripartum, une diminution légère des tailles de portée vivante et du poids des petits, à des doses maternelles toxiques chez le rat correspondant à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Etant donné que des niveaux d'exposition plus élevés n'ont pas pu être étudiés chez l'animal en raison d'une toxicité maternelle, il n'y a pas de données suffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryofœtotoxique et tératogène du lacosamide.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol (E422)

Carmellose sodique

Sorbitol liquide (cristallisant) (E420)

Polyéthylène glycol 4000

Chlorure de sodium

Acide citrique anhydre

Acésulfame potassique (E950)

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)

Arôme fraise (contient propylène glycol, maltol)

Arôme de masquage (contient propylène glycol, aspartame (E951), acésulfame potassique (E950), maltol, eau désionisée)

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture : 7 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 465 ml, en verre ambré, munis d'un bouchon à vis en polypropylène et d'un gobelet doseur.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

UCB Pharma SA

Défense Ouest

420 rue d'Estienne d'Orves

92700 Colombes

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

589 301- 4

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.