1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vimpat 10 mg/mL sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de sirop contient 10 mg de lacosamide.
Un flacon de 200 mL contient 2 000 mg de lacosamide

Excipients à effet notoire :
Chaque mL de Vimpat sirop contient 187 mg de sorbitol (E420), 2,60 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), 2,14 mg de propylène glycol (E1520), 1,42 mg de sodium et 0,032 mg d'aspartame (E951).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vimpat est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.

Vimpat est indiqué en association

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médecin doit prescrire la formulation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids et de la dose.
La posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans est résumée dans le tableau qui suit.
Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Si une dose est oubliée, il convient d'indiquer au patient de prendre immédiatement la dose oubliée et ensuite de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle prévue. Si le patient s'aperçoit de l'oubli dans les 6 heures précédant la prochaine prise, il convient de lui indiquer d'attendre pour prendre la prochaine dose de lacosamide à l'heure habituellement prévue. Les patients ne doivent pas prendre une double dose.

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

<table>
<tr><th colspan="3">Enfants à partir de 2 ans et adolescents pesant moins de 50 kg</th></tr>
<tr><th>Dose initiale</th><th>Titration (paliers progressifs)</th><th>Dose maximale recommandée</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Monothérapie et traitement en association :
1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)</td><td rowspan="2">1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) à intervalles hebdomadaires</td><td>Monothérapie :
• jusqu’à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 10 kg à < 40 kg
• jusqu’à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 40 kg à < 50 kg</td></tr>
<tr><td>Traitement en association :
• jusqu’à 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 10 kg à < 20 kg
• jusqu’à 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 20 kg à < 30 kg
• jusqu’à 4 mg/kg deux fois par jour (8 mg/kg/jour) pour les patients ≥ 30 kg à < 50 kg</td></tr>
</table>

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

Monothérapie (dans le traitement des crises partielles)
La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), et doit être augmentée jusqu’à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour) après une semaine.
Le traitement peut également être initié à la dose de 100 mg de lacosamide deux fois par jour (200 mg/jour), en fonction de l’évaluation par le médecin de la nécessité de réduire le nombre de crises *versus* les effets indésirables potentiels.
En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d’entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour).
Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour) et ayant besoin d’un médicament antiépileptique supplémentaire, la posologie recommandée en association ci-dessous doit être suivie.

Traitement en association (dans le traitement des crises partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires)
La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), et doit être augmentée jusqu’à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour) après une semaine.
En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d’entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), jusqu’à la dose quotidienne maximale recommandée de 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour).

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

La dose est déterminée en fonction du poids corporel. Il est donc recommandé d’instaurer le traitement avec le sirop et de passer aux comprimés, si cela est souhaité. Lors de la prescription du sirop, la dose doit être exprimée en volume (mL) plutôt qu’en poids (mg).

Monothérapie (dans le traitement de crises partielles)
La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour), qui sera augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine.
En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d’entretien peut encore être augmentée par paliers de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour) chaque semaine. La dose doit être augmentée graduellement jusqu’à obtention de la réponse optimale. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. Chez les enfants pesant de 10 kg à moins de 40 kg, une dose maximale de 6 mg/kg deux fois par jour (12 mg/kg/jour) est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 kg à moins de 50 kg, une dose maximale de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) est recommandée.

Les tableaux ci-dessous donnent des exemples de volume de sirop par prise en fonction de la dose prescrite et du poids corporel. Le volume de sirop précis doit être calculé d’après le poids corporel exact de l’enfant. Le volume calculé doit être arrondi au trait de graduation le plus proche du dispositif de mesure.
Si le volume calculé est équidistant des deux traits de graduations, le trait de graduation le plus élevé doit être utilisé (voir Mode d’administration).

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

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose maximale recommandée
Dispositif recommandé : seringue de 10 mL pour un volume compris entre 1 mL et 20 mL *gobelet doseur de 30 mL pour les volumes supérieurs à 20 mL						
Poids	Volume administré					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7,5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12,5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17,5 mL (175 mg)	21 mL* (210 mg)
Pour les volumes entre 1 mL et 20 mL, il convient d'indiquer au patient d'utiliser la seringue orale de 10 mL. *Pour les volumes supérieurs à 20 mL; il convient d'indiquer au patient d'utiliser le gobelet doseur de 30 mL.						

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

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
Dispositif recommandé : seringue de 10 mL pour des volumes allant de 1 mL à 20 mL *gobelet doseur de 30 mL pour les volumes supérieurs à 20 mL					
Poids	Volume administré				
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22,5 mL* (225 mg)
(1) La posologie des adolescents de 50 kg ou plus est la même que pour les adultes					
Pour les volumes entre 1 mL et 20 mL, il convient d'indiquer au patient d'utiliser la seringue orale de 10 mL. * Pour des volumes supérieurs à 20 mL, il convient d'indiquer au patient d'utiliser le gobelet doseur de 30 mL.					

Traitement en association (dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires à partir de 4 ans ou dans le traitement de crises partielles à partir de 2 ans)
La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour), qui sera augmentée à une dose thérapeutique initiale de 2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour) après une semaine.

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

Les tableaux ci-dessous donnent des exemples de volume de sirop par prise en fonction de la dose prescrite et du poids corporel. Le volume de sirop précis doit être calculé d'après le poids corporel exact de l'enfant. Le volume calculé doit être arrondi au trait de graduation le plus proche du dispositif de mesure. Si le volume calculé est équidistant de deux traits de graduations, le trait de graduation le plus élevé doit être utilisé.

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

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg)	0,6 mL/kg (6 mg/kg) Dose maximale recommandée
Dispositif recommandé : seringue de 10 mL pour un volume compris entre 1 mL et 20 mL						
Poids	Volume administré					
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
12 kg	1,2 mL (12 mg)	2,4 mL (24 mg)	3,6 mL (36 mg)	4,8 mL (48 mg)	6 mL (60 mg)	7,2 mL (72 mg)
14 kg	1,4 mL (14 mg)	2,8 mL (28 mg)	4,2 mL (42 mg)	5,6 mL (56 mg)	7 mL (70 mg)	8,4 mL (84 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)
16 kg	1,6 mL (16 mg)	3,2 mL (32 mg)	4,8 mL (48 mg)	6,4 mL (64 mg)	8 mL (80 mg)	9,6 mL (96 mg)
18 kg	1,8 mL (18 mg)	3,6 mL (36 mg)	5,4 mL (54 mg)	7,2 mL (72 mg)	9 mL (90 mg)	10,8 mL (108 mg)

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

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg)	0,5 mL/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
Dispositif recommandé : seringue de 10 mL pour des volumes allant de 1 mL à 20 mL					
Poids	Volume administré				
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
22 kg	2,2 mL (22 mg)	4,4 mL (44mg)	6,6 mL (66 mg)	8,8 mL (88 mg)	11 mL (110 mg)
24 kg	2,4 mL (24 mg)	4,8 mL (48 mg)	7,2 mL (72 mg)	9,6 mL (96 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)
26 kg	2,6 mL (26 mg)	5,2 mL (52 mg)	7,8 mL (78 mg)	10,4 mL (104 mg)	13 mL (130 mg)
28 kg	2,8 mL (28 mg)	5,6 mL (56 mg)	8,4 mL (84 mg)	11,2 mL (112 mg)	14 mL (140 mg)

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

Semaine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Dose prescrite	0,1 mL/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 mL/kg (2 mg/kg)	0,3 mL/kg (3 mg/kg)	0,4 mL/kg (4 mg/kg) Dose maximale recommandée
Dispositif recommandé : seringue de 10 mL pour des volumes allant de 1 mL à 20 mL				
Poids	Volume administré			
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3,5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10,5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4,5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13,5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

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

Arrêt du traitement
Si le lacosamide doit être interrompu, il est recommandé de réduire la dose progressivement par le biais de diminutions hebdomadaires de la dose de 4 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou de 200 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de

50 kg ou plus) pour les patients qui ont atteint une dose de lacosamide ≥ 6 mg/kg/jour ou ≥ 300 mg/jour, respectivement. Une réduction plus lente par diminutions hebdomadaires de la dose de 2 mg/kg/jour ou de 100 mg/jour peut être envisagée, en cas de nécessité médicale.
Chez des patients qui développent une arythmie cardiaque grave, une évaluation clinique du rapport bénéfice/risque doit être réalisée et, si nécessaire, le lacosamide doit être interrompu.

Populations particulières

Sujet âgé (plus de 65 ans)
Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Chez les sujets âgés, une diminution de la clairance rénale liée à l'âge associée à une augmentation des niveaux d'ASC doit être prise en compte (voir le paragraphe « Insuffisance rénale » ci-dessous et rubrique 5.2). Les données cliniques chez le sujet âgé épileptique sont limitées, en particulier à des doses supérieures à 400 mg/jour (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl_{CR}] > 30 mL/min). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{CR} ≤ 30 mL/min) ou présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine. Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{CR} ≤ 30 mL/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée. Chez tous les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50 % de la dose quotidienne divisée directement 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).

Insuffisance hépatique
La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes 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. Chez les adolescents et adultes pesant 50 kg ou plus, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Compte-tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

Le lacosamide sous forme de sirop est à usage oral.

Bien agiter le flacon de Vimpat sirop avant utilisation. Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.
Le lacosamide en sirop est fourni avec :

- un gobelet doseur de 30 mL. Un gobelet doseur plein (30 mL) correspond à 300 mg de lacosamide. Le volume minimum est de 5 mL, ce qui correspond à 50 mg de lacosamide. À partir de la graduation de 5 mL, chaque trait de graduation correspond à 5 mL, ou 50 mg de lacosamide ;
- une seringue pour administration orale de 10 mL (graduations de couleur noire) avec un adaptateur. Une seringue pleine (10 mL) correspond à 100 mg de lacosamide. Le volume extractible minimum est 1 mL, ou 10 mg de lacosamide. À partir de la graduation de 1 mL, chaque trait de graduation correspond à 0,25 mL, ou 2,5 mg de Lacosamide.

Le médecin doit informer le patient du dispositif de mesure adéquat à utiliser.

Si la dose nécessaire se situe entre 10 mg (1 mL) et 100 mg (10 mL), il faut utiliser la seringue pour administration orale de 10 mL.
Si la dose nécessaire se situe entre 100 mg (10 mL) et 200 mg (20 mL), il faut utiliser la seringue pour administration orale de 10 mL deux fois.
Si la dose nécessaire se situe à plus de 200 mg (20 mL), il faut utiliser le gobelet doseur de 30 mL.
La dose doit être arrondie au trait de graduation le plus proche.

Les instructions d'utilisation sont indiquées dans la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du 2ème ou du 3ème degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportements suicidaires

Des cas d'idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le lacosamide.
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).

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

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

Lors des études cliniques lacosamide 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.

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

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

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, il faut demander aux patients d'être prudents tant qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets potentiels du médicament (voir rubrique 4.8).

Nouvelle survenue ou aggravation potentielle de crises myocloniques

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

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

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

Excipients

Excipients susceptibles de causer une intolérance
Vimpat sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), qui peut être responsable de réactions allergiques (éventuellement retardées).
Vimpat sirop contient du sorbitol (E420). Les patients souffrant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.
Vimpat sirop contient de l'aspartame (E 951), source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie. On ne dispose d'aucune donnée, tant non clinique que clinique, évaluant l'utilisation de l'aspartame chez les nourrissons de moins de 12 semaines.
Vimpat sirop contient du propylène glycol (E1520).

Teneur en sodium
Vimpat sirop contient 1,42 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,07 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Teneur en potassium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par 60 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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'intervalle PR (notamment les médicaments antiépileptiques bloquant les canaux sodiques) et chez ceux traités par des antiarythmiques. Toutefois, les analyses de sous-groupes au cours des études cliniques n'ont pas identifié d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'intervalle 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, CYP2B6 et CYP2C9 ne sont pas induits et que CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2E1 ne sont pas inhibés par le lacosamide aux concentrations plasmatiques observées dans les études 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 CYP3A4 cliniquement pertinent. Le lacosamide ne modifie pas l'ASC 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 CYP3A4, lacosamide 300 mg 2 fois par jour). L'oméprazole (40 mg une fois par 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.

Médicaments antiépileptiques

Dans les études 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. Les analyses pharmacocinétiques de population dans différents groupes d'âge ont montré qu'un traitement concomitant avec d'autres médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital à différentes doses) diminue l'exposition systémique globale du lacosamide de 25 % chez les adultes et de 17 % chez les patients pédiatriques.

Contraceptifs oraux

Dans une étude d'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 d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre le lacosamide et la metformine.
La co-administration de warfarine avec le lacosamide n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine.
Bien qu'aucune donnée pharmacocinétique sur l'interaction entre le lacosamide et l'alcool ne soit disponible, un effet pharmacodynamique ne peut être exclu.
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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les médecins doivent discuter de l'utilisation de contraceptifs et des projets de grossesse avec les femmes en âge de procréer et traitées par lacosamide (voir Grossesse).
Si une femme décide de débuter une grossesse, il convient de réévaluer avec précaution l'utilisation du lacosamide.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments 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 dans l'espèce humaine 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 lacosamide est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé d'interrompre l'allaitement durant le traitement par lacosamide.

Fertilité

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles ou femelles aux doses produisant une exposition plasmatique (ASC) jusqu'à environ 2 fois celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée.

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

Le lacosamide a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses ou à une vision trouble.
Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets du lacosamide sur la capacité à effectuer ce type d'activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En se basant sur l'analyse poolée des études cliniques contrôlées *versus* placebo, en association, 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 (≥ 10 %) 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.
Dans toutes ces études cliniques 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.
L'incidence des effets indésirables affectant le SNC, comme les sensations vertigineuses, pourrait être supérieure après administration d'une dose de charge.

Sur la base de l'analyse des données d'une étude clinique de non-infériorité en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine à libération prolongée (LP), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) avec le lacosamide ont été des céphalées et des sensations vertigineuses. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 10,6 % pour les patients traités par lacosamide et 15,6% pour les patients traités par carbamazépine LP.

Le profil de sécurité du lacosamide rapporté dans une étude menée auprès de patients âgés de 4 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée

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

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose(1)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse(1)	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)(1,2)
Affections psychiatriques		Dépression Confusion Insomnie(1)	Agressivité Agitation(1) Humeur euphorique(1) Troubles psychotiques(1) Tentative de suicide(1) Idées suicidaires Hallucination(1)	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Crises myocloniques(3) Ataxie Troubles de l'équilibre Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus Hypoesthésie Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie	Syncope(2) Troubles de la coordination Dyskinésie	Convulsions
Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphènes		
Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire(1,2) Bradycardie(1,2) Fibrillation auriculaire(1,2) Flutter auriculaire(1,2)	Tachyarythmie ventriculaire(1)
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée		
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique(2) Augmentation des enzymes hépatiques (> 2 x LSN (Limite Supérieure de la Normale))(1)	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées(1)	Angiœdème(1) Urticaire(1)	Syndrome de Stevens-Johnson(1) Nécrolyse épidermique toxique(1)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue Irritabilité Sensation d'ébriété		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Lacérations cutanées Contusion		

(1)Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.
(2)Voir description d'effets indésirables sélectionnés.
(3)Rapportées dans les études chez les patients présentant des crises GTCP.

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'utilisation du lacosamide est associée à une augmentation dose-dépendante de l'intervalle PR. Des effets indésirables associés à un allongement de l'intervalle PR (bloc auriculo-ventriculaire, syncope, bradycardie) peuvent survenir.
Lors des études cliniques en association chez les patients épileptiques, le taux d'incidence des blocs AV du 1er 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 de degré 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. Dans l'étude clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, l'amplitude de l'augmentation de l'intervalle PR a été comparable entre le lacosamide et la carbamazépine.
Le taux d'incidence des syncopes rapporté dans des études cliniques poolées en association est peu fréquent et n'a montré aucune différence entre les patients épileptiques traités par le lacosamide (n = 944) (0,1 %) et les patients épileptiques recevant le placebo (n = 364) (0,3 %). Dans l'étude clinique en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, des syncopes ont été rapportées chez 7/444 (1,6 %) patients traités par lacosamide et chez 1/442 (0,2 %) patients traités par carbamazépine LP.
Aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté 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 cliniques lacosamide contrôlées *versus* placebo chez les patients adultes présentant des crises partielles et qui prenaient 1 à 3 médicaments antiépileptiques associés. Une augmentation des ALAT ≥ 3x 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 (connues également sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)) 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. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité avec atteinte multiviscérale, le lacosamide doit être arrêté.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du lacosamide dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo (255 patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans et 343 patients âgés de 4 ans à moins de 17 ans) et en ouvert (847 patients âgés de 1 mois à ≤ 18 ans) pour un traitement en association, chez des patients pédiatriques présentant des crises partielles a été comparable au profil de sécurité observé chez les adultes. Dans la mesure où les données disponibles chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans sont limitées, le lacosamide n'est pas indiqué pour cette tranche d'âge.
Les effets indésirables supplémentaires observés dans la population pédiatrique étaient la fièvre, la rhinopharyngite, la pharyngite, une diminution de l'appétit, un comportement anormal et une léthargie. La somnolence a été rapportée plus fréquemment dans la population pédiatrique (≥ 1/10) par rapport à la population adulte (≥ 1/100 à < 1/10).

Sujet âgé

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes observés après un surdosage accidentel ou intentionnel en lacosamide sont principalement associés au SNC et au système gastro-intestinal.

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

Traitement

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 : antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX18

Mécanisme d'action

La substance active, le lacosamide (R-2-acétamido-N-benzyl-3-méthoxypropionamide) est un acide aminé fonctionnalisé.
Le mécanisme d'action précis 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 ou la gabapentine présente des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs.

Efficacité et sécurité cliniques (crises partielles)
Population adulte

Monothérapie
L'efficacité du lacosamide en monothérapie a été établie dans une étude comparative en double aveugle, groupe parallèle, de non-infériorité à la carbamazépine LP chez 886 patients âgés de 16 ans ou plus, présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient présenter des crises partielles non provoquées, avec ou sans généralisation secondaire. Les patients ont été randomisés dans le groupe carbamazépine LP ou lacosamide, sous forme de comprimé, dans un rapport de 1:1. La dose, basée sur la dose-réponse, a varié de 400 à 1200 mg/jour pour la carbamazépine LP et de 200 à 600 mg/jour pour le lacosamide. La durée du traitement a été jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse.
Les taux estimés de patients libres de crises à 6 mois ont été de 89,8 % pour les patients traités par lacosamide et 91,1 % pour les patients traités par carbamazépine LP en utilisant la méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier. La différence absolue ajustée entre les traitements était de -1,3 % (IC 95 % : -5,5, 2,8). Les estimations de Kaplan-Meier du taux de liberté de crises à 12 mois ont été de 77,8 % pour les patients traités par lacosamide et 82,7 % pour les patients traités par carbamazépine LP.
Les taux de patients libres de crises à 6 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus (62 patients sous lacosamide, 57 patients sous carbamazépine LP) ont été similaires entre les deux groupes de traitement. Les taux étaient également similaires à ceux observés dans la population générale.
Dans la population âgée, la dose d'entretien de lacosamide a été de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %), 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %) et la dose avait été augmentée au-delà de 400 mg/jour chez 1 patient (1,6 %).

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

Traitement en association
L'efficacité du lacosamide comme traitement en association aux doses recommandées (200 mg/jour, 400 mg/jour) a été établie au cours de trois études cliniques multicentriques, randomisées et contrôlées *versus* placebo sur une période d'entretien de 12 semaines.
Lors des études contrôlées, il a été démontré que la dose de 600 mg/jour de lacosamide 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 sécurité du lacosamide administré en association à 1–3 médicaments 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.

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

Population pédiatrique

Les crises partielles présentent une expression physiopathologique et clinique similaire chez les enfants à partir de 2 ans et chez les adultes.
L'efficacité du lacosamide chez les enfants âgés de 2 ans et plus a été extrapolée à partir des données relatives aux adolescents et aux adultes présentant des crises partielles, chez qui une réponse similaire était attendue à condition que les adaptations de dose à la population pédiatrique soient établies (voir rubrique 4.2) et que la sécurité ait été démontrée (voir rubrique 4.8).
L'efficacité, étayée par le principe d'extrapolation mentionné ci-dessus, a été confirmée par une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo. L'étude se composait d'une période initiale avant traitement de 8 semaines, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 semaines. Les patients qui ont été randomisés pour recevoir le lacosamide (n=171) ou le placebo (n=172) devaient remplir les critères d'inclusion suivants : être traités à dose stable par un voire jusqu'à 3 médicaments antiépileptiques au plus, avoir continué à présenter au moins 2 crises partielles au cours des 4 semaines précédant la période initiale avant traitement, avec un intervalle sans crise n'excédant pas plus de 21 jours au cours de la période de 8 semaines précédant l'admission à la période initiale avant traitement.
La posologie a été initiée à une dose de 2 mg/kg/jour en 2 prises chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 100 mg/jour en 2 prises chez les sujets pesant 50 kg ou plus. Au cours de la période d'ajustement posologique, les doses de lacosamide ont été ajustées par paliers de 1 ou 2 mg/kg/jour chez les sujets pesant moins de 50 kg, ou de 50 ou 100 mg/jour chez les sujets pesant 50 kg ou plus, par intervalles d'une semaine permettant d'atteindre l'intervalle de dose cible pour la période d'entretien.
Les sujets, devaient avoir atteint la dose cible minimale, pour leur catégorie de poids, lors des 3 derniers jours de la période d'ajustement posologique afin d'être éligibles pour participer à la période d'entretien de 10 semaines. Les sujets devaient rester à une dose stable de lacosamide pendant toute la période d'entretien ou sortaient de l'étude et intégraient la phase de diminution de la posologie en aveugle.
Une diminution de la fréquence des crises partielles statistiquement significative (p=0,0003) et cliniquement significative a été observée sur une période de 28 jours, entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien, entre les groupes lacosamide et placebo. Le pourcentage de réduction par rapport au placebo, d'après l'analyse de covariance, était de 31,72 % (IC à 95 % : 16,342 ; 44,277).
Dans l'ensemble, la proportion de sujets ayant présenté une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises partielles sur 28 jours entre la période initiale avant traitement et la période d'entretien était de 52,9 % dans le groupe lacosamide contre 33,3 % dans le groupe placebo.
Sur l'ensemble de la période de traitement, les sujets avaient une qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'Inventaire de la qualité de vie pédiatrique, similaire et stable dans les groupes lacosamide et placebo.

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

L'efficacité du lacosamide en association chez les patients de 4 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaire (GTCP) a été établie lors d'une étude clinique multicentrique randomisée en double aveugle sur 24 semaines, contrôlée *versus* placebo en groupes parallèles. Cette étude comportait une période de référence historique de 12 semaines, une période de référence prospective de 4 semaines et une période de traitement de 24 semaines (qui comprenait une période de titration de 6 semaines et une période d'entretien de 18 semaines). Les patients éligibles traités par 1 à 3 médicaments antiépileptiques à dose stable présentant au moins 3 crises GTCP documentées pendant la période de référence combinée de 16 semaines ont été randomisés selon un ratio de 1 contre 1 pour recevoir le lacosamide ou le placebo (population de la cohorte analysée : lacosamide n = 118, placebo n = 121, dont 8 patients dans le groupe d'âges ≥ 4 à < 12 ans et 16 patients dans le groupe d'âge ≥ 12 à < 18 ans ont été traités par le lacosamide et 9 et 16 patients respectivement par le placebo).
La dose administrée aux patients a été augmentée jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 12 mg/kg/jour chez les patients pesant moins de 30 kg, 8 mg/kg/jour chez les patients pesant de 30 à moins de 50 kg ou 400 mg/jour chez les patients pesant 50 kg ou plus.

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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 de lacosamide 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, une étude 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 de lacosamide 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.
Les concentrations à l'état d'équilibre après une dose de charge unique de 200 mg sont comparables aux concentrations obtenues après administration orale de 100 mg deux fois par jour.

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 (ASC) 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'ASC 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 l'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 au 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'ASC 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'ASC 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 de 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).

Population pédiatrique
Le profil pharmacocinétique du lacosamide dans la population pédiatrique a été déterminé dans une analyse pharmacocinétique de population, en utilisant des données éparses de concentrations plasmatiques, obtenues dans six études cliniques randomisées contrôlées *versus* placebo et dans cinq études en ouvert réalisées chez 1 655 adultes et patients pédiatriques âgés de 1 mois à 17 ans atteints d'épilepsie. Trois de ces études ont été réalisées chez des adultes, 7 chez des patients pédiatriques et une avec une population mixte. Les doses de lacosamide administrées variaient de 2 à 17,8 mg/kg/jour en deux prises par jour, sans dépasser 600 mg/jour.
La clairance plasmatique habituelle a été estimée à 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h et 1,34 L/h pour les patients pédiatriques pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. À titre comparatif, la clairance plasmatique a été estimée à 1,74 L/h chez les adultes (70 kg de masse corporelle).
L'analyse pharmacocinétique de la population à l'aide d'échantillons pharmacocinétiques épars provenant de l'étude portant sur les crises GTCP a montré une exposition similaire chez les patients présentant des crises GTCP et chez les patients présentant des crises partielles.

5.3 Données de sécurité préclinique

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 sécurité 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.
Chez des rats et des chiens juvéniles, les types de toxicité ne sont pas différents qualitativement de ceux observés chez les animaux adultes. Chez les rats juvéniles, une diminution de la masse corporelle a été observée à des taux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Chez les chiens juvéniles, des signes cliniques transitoires et proportionnels à la dose, touchant le SNC, ont été observés à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique attendue.

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 (E1520), maltol)
Arôme de masquage (contient propylène glycol (E1520), aspartame (E951), acésulfame potassique (E950), maltol, eau désionisée)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Après ouverture : 6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 200 mL, en verre ambré, muni d'un bouchon à vis en polypropylène blanc, d'un gobelet doseur de 30 mL en polypropylène et d'une seringue pour administration orale de 10 mL en polyéthylène/polypropylène (graduations de couleur noire) avec un adaptateur en polyéthylène.
Un gobelet doseur de 30 mL plein correspond à 300 mg de lacosamide. Le volume minimum se situe à 5 mL, ce qui correspond à 50 mg de lacosamide. À partir de la graduation de 5 mL, chaque graduation correspond à 5 mL, ou 50 mg de lacosamide (par exemple 2 graduations correspondent à 100 mg).
Une seringue pour administration orale de 10 mL pleine correspond à 100 mg de lacosamide. Le volume minimum extractible est 1 mL ce qui correspond à 10 mg de lacosamide. À partir de la graduation de 1 mL, chaque graduation correspond à 0,25 mL, c'est à dire 2,5 mg de lacosamide.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/08/470/018

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

Date de première autorisation : 29 août 2008
Date du dernier renouvellement : 31 juillet 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : https://www.ema.europa.eu.