

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

**VIMPAT 50 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 14, (CIP : 34009 388 295 7 0)

Boîte de 56, (CIP : 34009 388 296 3 1)

**VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 56, (CIP : 34009 388 299 2 1)

**VIMPAT 150 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 56, (CIP : 34009 388 301 7 0)

**VIMPAT 200 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 56, (CIP : 34009 388 304 6 0)

**VIMPAT 10 mg/ml, sirop**

B/1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 221 981 4 9)

Laboratoire UCB PHARMA S.A

DCI	lacosamide
Code ATC (2013)	N03AX18 (antiépileptique)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« <b>VIMPAT est indiqué <u>en association</u> dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.</b> »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none"><li>- VIMPAT, comprimés : 29 août 2008</li><li>- VIMPAT 10 mg/ml, sirop : 21 février 2012</li></ul> Rectificatifs : 21.12.2009, 02.06.2010, 06.09.2010, 25.10.2010, 06.05.2011, 24.11.2011, 21.02.2012, 19.03.2012, 22.11.2012, 31.07.2013 (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	N : Système nerveux N03 : Antiépileptiques N03A : Antiépileptiques N03AX : Autres antiépileptiques N03AX18 : Lacosamide
----------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 18/09/2009 (JO du 25/09/2009).

Dans son avis d'inscription du 4 mars 2009, la Commission a considéré que le SMR de VIMPAT, comprimés était important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« VIMPAT est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité en rapport avec l'indication :

- un suivi en ouvert de 308 patients évalués au cours de l'étude de phase III<sup>1</sup> du produit.
- une étude rétrospective<sup>2</sup> des données de 403 patients ayant une épilepsie réfractaire traités par lacosamide en association à d'autres antiépileptiques.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- PSUR couvrant la période du 01/03/2009 au 31/08/2012
- une méta-analyse<sup>3</sup> ayant comparé les événements indésirables rapportés au cours des études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo, réalisées avec l'acétate d'eslicarbazépine, le lacosamide et l'oxcarbazépine.
- une étude rétrospective<sup>4</sup> ayant évalué l'impact à long terme de traitements par lacosamide, topiramate ou lamotrigine en association à d'autres antiépileptiques sur les capacités cognitives des patients.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP concernant les rubriques ci-dessous ont été réalisées (cf. Annexe) :

- 4.1 Indication
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), VIMPAT a fait l'objet de 15 101 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

---

<sup>1</sup> Husain A et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: Results from a phase III open-label extension trial. *Epilepsia*. 2012.

<sup>2</sup> Flores L et al. Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: A multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom. *Seizure*. 2012.

<sup>3</sup> Zaccara G et al. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazépine acetate, lacosamide and oxcarbazépine. *Seizure*. 2013.

<sup>4</sup> Helmstaedter C et al. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy and behavior*. 2013.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie ses modalités de prise en charge ont aussi été prises en compte.<sup>5</sup>

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 4 mars 2009, la place de VIMPAT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 mars 2009 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- Les crises d'épilepsie sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- VIMPAT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIMPAT reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

▸ **Taux de remboursement proposé : 65%**

#### ▸ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>5</sup> National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, January 2012.

RCP 2009 – VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé	RCP 14 janvier 2015 – VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé
<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p>	<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p>
<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Vimpat est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.</p>	<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Vimpat est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire <del>chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.</del> chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.</p>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Vimpat doit être administré en deux prises par jour. La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.</p> <p>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 deux fois par jour).</p> <p>Vimpat peut être administré pendant ou en dehors des repas.</p> <p>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).</p> <p><u>Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale</u></p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl<sub>CR</sub>] &gt; 30 ml/min). Une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl<sub>CR</sub> ≤ 30 ml/min) et chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal.</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><u>Posologie</u></p> <p><del>Vimpat</del> Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour (habituellement une le matin et une le soir). La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine. Le traitement peut aussi être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivi environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien 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 et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte de possibilité d'augmentation de l'incidence 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 situations aiguës comme l'état de mal épileptique.</p> <p>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 deux fois par jour).</p> <p><del>Vimpat</del> Le lacosamide peut être administré pendant ou en dehors des repas.</p> <p>Conformément à la pratique clinique actuelle, si <del>Vimpat</del> le lacosamide doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Utilisation chez le Sujet âgé (plus de 65 ans)</u></p> <p>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'ASC doit être prise en compte chez les sujets âgés (voir « utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale » <del>ci-dessus</del> et en rubrique 5.2).</p> <p><u>Utilisation chez les patients atteints d'Insuffisance rénale</u></p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl<sub>CR</sub>] &gt; 30 ml/min). <del>Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (&gt; 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.</del> Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl<sub>CR</sub> ≤ 30 ml/min) et chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale d'entretien de 250 mg par jour est</p>

<p>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).</p> <p><u>Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique</u> 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.</p> <p>Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Utilisation chez le sujet âgé (plus de 65 ans)</u> 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).</p> <p><u>Utilisation chez l'enfant</u> 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.</p>	<p><i>recommandée. Chez ces patients, 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.</i></p> <p>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. <del>Chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale, l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 5.2).</del></p> <p><u>Utilisation chez les patients atteints d'Insuffisance hépatique</u> <i>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.</i> <i>L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (&gt; 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution.</i> <i>Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).</i></p> <p><u>Utilisation chez l'enfant Population pédiatrique</u> <del>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.</del> <i>La tolérance et l'efficacité du lacosamide n'ont pas été établies à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.</i></p> <p><u>Mode d'administration</u> <i>Le lacosamide sous forme de comprimé pelliculé est à usage oral. Il peut être pris avec ou sans nourriture.</i></p>
<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active à l'arachide, le soja ou à l'un des excipients.</p> <p>Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré.</p>	<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active <del>à l'arachide, le soja</del> ou à l'un des excipients <i>mentionnés à la rubrique 6.1.</i></p> <p>Bloc auriculo-ventriculaire connu (AV) du 2<sup>e</sup><sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup><sup>e</sup> degré.</p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>Le traitement par le lacosamide a été associé à des sensations vertigineuses qui peuvent augmenter le</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u><i>Idées et comportements suicidaires</i></u></p>

risque de survenue de blessure accidentelle ou de chutes. Par conséquent, les patients doivent être avertis de ne pas effectuer d'effort physique sans précaution avant d'être familiarisés avec les effets potentiels du médicament (voir rubrique 4.8).

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 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.

#### 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 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*

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 d'idées~~ et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité de ~~de~~ 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'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.

#### 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).

#### 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.

#### 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 CYP 3A4, lacosamide 200 mg administré en 2 prises 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 administré en 2 prises 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.

[...]

#### Antiépileptiques [...]

#### 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 administrés simultanément.

#### 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.

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.

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'ASC du midazolam (métabolisé par le CYP3A4, lacosamide 200 mg administré 2 prises 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 administré 2 prises 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.**

[...]

#### Antiépileptiques [...]

#### 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 **administrés simultanément 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.**

**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.

<p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b> [...]</p>	<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b> [...] <u>Fertilité</u> <i>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.</i></p>			
<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>Le lacosamide <del>peut exercer</del> <i>exerce</i> une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par <del>Vimpat</del> <i>lacosamide</i> a été associé à des sensations vertigineuses ou à une vision trouble.</p> <p>Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas conduire <del>de véhicules</del>, ni d'utiliser de machines potentiellement dangereuses avant d'être familiarisés avec les effets <del>de Vimpat</del> <i>du lacosamide</i> sur la capacité à effectuer ce type d'activités.</p>			
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été notifiés dans les études cliniques poolées contrôlées par placebo.</i></p> <p><i>Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, &lt; 1/10), peu fréquent (≥1/1 000, &lt; 1/100).</i></p> <p><i>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</i></p> <table border="1" data-bbox="107 1396 925 1422"> <tr> <td>Classes de systèmes organes</td> <td>Très fréquent</td> <td>Fréquent</td> </tr> </table>	Classes de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p><u>Résumé du profil de tolérance</u></p> <p><i>En se basant sur l'analyse poolée des études cliniques contrôlées versus placebo, <b>en association</b>, 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.</i></p> <p><i>L'incidence des effets indésirables affectant le SNC, comme les sensations vertigineuses, pourrait être supérieure après administration d'une dose de charge.</i></p> <p><u>Tableau des effets indésirables</u></p> <p><i>Le tableau ci-dessous montre les fréquences des effets indésirables qui ont été <del>notifiés-rapportés dans les lors des études cliniques-poolées contrôlées par placebo</del> et depuis la commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, &lt; 1/10), peu fréquent (≥1/1 000, &lt; 1/100) <b>et, fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)</b>. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</i></p>
Classes de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent		

Troubles psychiatriques		Dépression
Troubles du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus
Troubles oculaires	Diplopie	Vision trouble
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit
Troubles généraux et conditions au site d'administration		Troubles de la marche Asthénie Fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Lacérations cutanées

<i>Classes de systèmes organes</i>	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Troubles psychiatriques</i>		<i>Dépression</i>
<i>Troubles du système nerveux</i>	<i>Sensations vertigineuses Céphalées</i>	<i>Troubles de l'équilibre Troubles de la coordination Troubles de la mémoire Troubles cognitifs Somnolence Tremblements Nystagmus</i>
<i>Troubles oculaires</i>	<i>Diplopie</i>	<i>Vision trouble</i>
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</i>		<i>Vertiges</i>
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	<i>Nausées</i>	<i>Vomissements Constipation Flatulences</i>
<i>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</i>		<i>Prurit</i>
<i>Troubles généraux et conditions au site d'administration</i>		<i>Troubles de la marche Asthénie Fatigue</i>
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		<i>Chute Lacérations cutanées</i>

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

Chez les patients épileptiques, le taux d'incidence des blocs AV du 1<sup>er</sup> 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 2<sup>e</sup> degré ou plus élevé n'a été observé chez les patients traités par le lacosamide.

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 %).

Classes de systèmes organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections Hématologiques et du système lymphatique				<sup>(1)</sup> Agranulocytose
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse <sup>(1)</sup>	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques <sup>(1)</sup> (DRESS)
Affections psychiatriques		Dépression Confusion	<sup>(1)</sup> Agressivité <sup>(1)</sup> Agitation	
		<sup>(1)</sup> Insomnie	<sup>(1)</sup> Humeur euphorique <sup>(1)</sup> Troubles psychotiques <sup>(1)</sup> Tentative de suicide <sup>(1)</sup> Idées suicidaires <sup>(1)</sup> Hallucination	

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 Dysarthrie Troubles de l'attention Paresthésie		
Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges Acouphène		
Affections cardiaques			Bloc auriculo-ventriculaire <sup>(1)</sup> Bradycardie <sup>(1)</sup> Fibrillation auriculaire <sup>(1)</sup> Flutter auriculaire <sup>(1)</sup>	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Constipation Flatulences Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée		
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique <sup>(1)</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruptions cutanées	Angioedème <sup>(1)</sup> Urticaire <sup>(1)</sup>	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Nécrolyse épidermique toxique <sup>(1)</sup>
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		

<sup>(1)</sup> 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<sup>er</sup> 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 2<sup>e</sup> degré ou plus élevé n'a été observé

	<p><del>chez les patients traités par le lacosamide.</del> 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.</p> <p>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 %).</p> <p>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.</p> <p><u>Anomalies biologiques</u></p> <p>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 <math>\geq 3 \times</math> LSN est apparue chez 0,7 % (7/935) des patients traités par Vimpat et 0 % (0/356) des patients sous placebo.</p> <p><u>Réactions d'Hypersensibilité avec Atteinte Multiviscérale</u></p> <p>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.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'adolescent de 16 à 18 ans soient les mêmes que chez l'adulte. La tolérance du lacosamide n'a pas été évaluée à ce jour chez l'enfant de moins de 16 ans. Il n'y a pas de donnée disponible.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p>
<p><b>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b></p>	<p><b>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b></p>
<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Classe pharmacothérapeutique : autres antiépileptiques, code ATC : N03AX18 La substance active, le lacosamide (R-2-acétamido-N-benzyl-3-méthoxypropionamide) est un acide aminé fonctionnalisé.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>Le mécanisme d'action précis grâce auquel le lacosamide exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé. Deux observations pertinentes concernant les effets thérapeutiques observés sont les suivantes : Des études électrophysiologiques in vitro ont montré que le lacosamide favorise de manière sélective</p>	<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX18</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>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. <del>Deux observations pertinentes concernant les effets thérapeutiques observés sont les suivantes :</del> Des études électrophysiologiques in vitro ont montré que le lacosamide favorise de manière sélective</p>

<p><i>l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables, De plus, le lacosamide se lie à la protéine-2 médiatrice de la réponse à la collapsine (collapsin response mediator protein-2, CRMP-2), une phosphoprotéine principalement exprimée dans le système nerveux, et impliquée dans la différenciation neuronale et le contrôle de la croissance axonale.</i></p> <p><u>Effets pharmacodynamiques [...]</u></p> <p><u>Expérience clinique</u> [...]</p>	<p><i>l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables. <del>De plus, le lacosamide se lie à la protéine-2 médiatrice de la réponse à la collapsine (collapsin response mediator protein 2, CRMP 2), une phosphoprotéine principalement exprimée dans le système nerveux, et impliquée dans la différenciation neuronale et le contrôle de la croissance axonale.</del></i></p> <p><u>Effets pharmacodynamiques [...]</u></p> <p><u>Expérience clinique Efficacité et sécurité cliniques</u> [...]<i> La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi d'une dose de charge unique de lacosamide IV 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 IV une dose de charge unique (notamment 200 mg) suivi d'une administration orale biquotidienne (équivalent à la dose IV), dans le traitement, en association, des crises partielles chez l'adulte de 16 à 60 ans.</i></p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b> [...] <u>Métabolisme</u> 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. L'isoenzyme CYP2C19 est principalement responsable de la formation du métabolite O-desméthyl-lacosamide.</p> <p>Toutefois, 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. Aucune autre enzyme n'a été identifiée comme étant impliquée dans le métabolisme du lacosamide.</p> <p>[...] <u>Élimination [...]</u></p>	<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b> [...] <u>Métabolisme Biotransformation</u> 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. <del>L'isoenzyme CYP2C19 est principalement responsable de</del> 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.</p> <p><del>Toutefois</del> 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. <del>Aucune autre enzyme n'a été identifiée comme étant impliquée dans le métabolisme du lacosamide.</del></p> <p>[...] <u>Élimination [...]</u> <i>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. [...]</i></p>