

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Farmoz 50 mg comprimidos revestidos por película.
Lacosamida Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película.
Lacosamida Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película.
Lacosamida Farmoz 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lacosamida Farmoz 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

Lacosamida Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

Lacosamida Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

Lacosamida Farmoz 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lacosamida

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Lacosamida Farmoz 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, oblongos e biconvexos, com $10,2 \pm 0,2$ mm de comprimento e $4,2 \pm 0,2$ mm de largura.

Lacosamida Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor amarela, oblongos e biconvexos, com $12,9 \pm 0,2$ mm de comprimento e $5,3 \pm 0,2$ mm de largura.

Lacosamida Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, oblongos e biconvexos, com $14,8 \pm 0,2$ mm de comprimento e $5,8 \pm 0,2$ mm de largura.

Lacosamida Farmoz 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor azul, oblongos e biconvexos, com $17,2 \pm 0,2$ mm de comprimento e $7,5 \pm 0,2$ mm de largura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lacosamida Farmoz é indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia.

Lacosamida Farmoz é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia;
- no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A lacosamida deve ser tomada duas vezes por dia (normalmente uma vez durante a manhã e outra vez à noite).

A lacosamida pode ser tomada com ou sem alimentos.

Em caso de esquecimento de uma dose, o doente deve ser instruído a tomar a dose esquecida imediatamente, e depois tomar a dose seguinte de lacosamida à hora habitual. Se o doente se der conta da dose esquecida a menos de 6 horas da próxima toma, deverá ser instruído a esperar para tomar a próxima dose de lacosamida à hora habitual. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos

A tabela seguinte resume a posologia recomendada para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos. São fornecidos mais detalhes na tabela abaixo.

	Monoterapia	Terapêutica adjuvante
Dose inicial	100 mg/dia ou 200 mg/dia	100 mg/dia
Dose de carga única (se aplicável)	200 mg	200 mg
Titulação (passos incrementais)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais

Dose máxima recomendada	até 600 mg/dia	até 400 mg/dia
-------------------------	----------------	----------------

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia após uma semana.

A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas.

Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 300 mg duas vezes ao dia (600 mg/dia).

Em doentes que alcançaram uma dose superior a 400 mg/dia e que necessitam de um medicamento antiepilético adicional, a posologia recomendada para a terapêutica adjuvante indicada abaixo é a que deve ser administrada.

Terapêutica adjuvante (no tratamento de crises parciais ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas)

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia, após uma semana.

Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ainda ser aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 400 mg (200 mg duas vezes por dia).

Início do tratamento com lacosamida com uma dose de carga (monoterapia inicial ou conversão para monoterapia no tratamento de crises parciais ou terapêutica adjuvante no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas)

O tratamento com lacosamida pode também ser iniciado com uma dose de carga única de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas mais tarde, de uma dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) como terapêutica de manutenção. Devem ser instituídos ajustes de dose subsequentes de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, tal como descrito acima. A dose de carga pode ser iniciada em doentes nos quais o médico pretende que seja rapidamente alcançado o estado estacionário para a concentração plasmática de lacosamida e assegurados os efeitos terapêuticos. Deve ser administrada sob vigilância clínica com especial precaução em relação ao potencial para aumentar a incidência de arritmia cardíaca grave e reações adversas ao nível do sistema nervoso central (ver secção 4.8). A administração de uma dose de carga nas situações agudas não foi estudada, tais como durante o estado de mal epilético.

Descontinuação

De acordo com a prática clínica corrente, caso seja necessário suspender o tratamento com lacosamida, recomenda-se que esta seja retirada de forma gradual (ex.: reduzir a dose diária em 200 mg/semana).

Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

Não é necessária redução de dose em doentes idosos. Deve ser tida em conta a redução da depuração renal associada à idade com aumento dos níveis AUC, em doentes idosos (ver parágrafo “Compromisso renal” em seguida e secção 5.2). Os dados clínicos para a utilização de lacosamida em doentes idosos com epilepsia, em particular de doses superiores a 400 mg/dia, são limitados (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal ligeiro a moderado ($CL_{Cr} > 30$ ml/min). Nos doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e nos doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderado, pode ser administrada uma dose de carga de 200 mg, contudo deve ser realizada uma titulação adicional e cuidada da dose (> 200 mg diários). Nos doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e nos doentes adultos com compromisso renal grave ($CL_{Cr} \leq 30$ ml/min) ou com insuficiência renal terminal, recomenda-se uma dose máxima de 250 mg/dia e a titulação da dose deve ser realizada com precaução. Se uma dose de carga se encontrar indicada, deve ser administrada uma terapêutica com uma dose inicial de 100 mg seguida de 50 mg duas vezes por dia durante a primeira semana. Nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso renal grave ($CL_{Cr} \leq 30$ ml/min) ou com doença renal terminal, recomenda-se uma redução de 25% da dose máxima. Em todos os doentes hemodialisados, recomenda-se um suplemento de até 50% da dose diária dividida, imediatamente a seguir a cada tratamento de hemodiálise. O tratamento de doentes com doença renal terminal deve ser feito com precaução dada a experiência clínica limitada e a acumulação do metabolito (sem atividade farmacológica conhecida).

Compromisso hepático

É recomendada uma dose máxima de 300 mg/dia em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro a moderado. A titulação da dose deve ser efetuada com precaução, considerando a existência de compromisso renal. Em adolescentes e adultos com peso igual ou superior a 50 kg, pode ser considerada uma dose de carga de 200 mg mas deve ser realizada uma titulação adicional e cuidada da dose (> 200 mg diários). Com base nos dados obtidos em adultos, nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado deve ser aplicada uma redução de 25% da dose máxima. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). A lacosamida apenas deve ser administrada a doentes adultos e pediátricos com insuficiência hepática grave quando se espera que os benefícios terapêuticos esperados superem o potencial risco. Pode ser necessário ajustar a dose enquanto se observa cuidadosamente a atividade da doença e potenciais efeitos secundários no doente.

População pediátrica

O médico deverá prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e com a dose.

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

A dose para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos (ver acima).

Crianças (a partir dos 4 anos de idade) e adolescentes com peso inferior a 50 kg

A dose é determinada com base no peso corporal. Por conseguinte, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com o xarope, mudando-se depois para os comprimidos, se desejado.

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

A dose inicial recomendada é de 2 mg/kg/dia, a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 4 mg/kg/dia, após uma semana.

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada em 2 mg/kg/dia a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Nas crianças com peso inferior a 40 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 12 mg/kg/dia. Nas crianças com peso igual ou superior a 40 kg e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 10 mg/kg/dia.

A tabela seguinte resume a posologia recomendada em monoterapia para crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg.

Dose inicial	2 mg/kg/dia
Dose de carga única	Não recomendada
Titulação (passos incrementais)	2 mg/kg/dia a cada semana
Dose máxima recomendada em doentes < 40 kg	até 12 mg/kg/dia
Dose máxima recomendada em doentes ≥ 40 kg a < 50 kg	até 10 mg/kg/dia

Terapêutica adjuvante (no tratamento de crises parciais ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas)

A dose inicial recomendada é de 2 mg/kg/dia, a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 4 mg/kg/dia, após uma semana.

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada em 2 mg/kg/dia a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Nas crianças com peso inferior a 20 kg, devido a uma maior depuração em comparação com os adultos, recomenda-se uma dose máxima de até 12 mg/kg/dia. Nas crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 10 mg/kg/dia, e nas crianças com peso igual ou superior a 30 kg e inferior a

50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 8 mg/kg/dia, embora em ensaios abertos (ver secções 4.8 e 5.2), tivesse sido utilizada uma dose de até 12 mg/kg/dia num pequeno número destas crianças.

A tabela seguinte resume a posologia recomendada em terapêutica adjuvante para crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg.

Dose inicial	2 mg/kg/dia
Dose de carga única	Não recomendada
Titulação (passos incrementais)	2 mg/kg/dia a cada semana
Dose máxima recomendada em doentes < 20 kg	até 12 mg/kg/dia
Dose máxima recomendada em doentes ≥ 20 kg a < 30 kg	até 10 mg/kg/dia
Dose máxima recomendada em doentes ≥ 30 kg a < 50 kg	até 8 mg/kg/dia

Dose de carga

A administração de uma dose de carga não foi estudada em crianças. Não se recomenda a utilização de uma dose de carga em adolescentes e crianças com peso inferior a 50 kg.

Crianças com menos de 4 anos de idade

A segurança e a eficácia da lacosamida em crianças com menos de 4 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película de lacosamida destinam-se a administração oral. A lacosamida pode ser tomada com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Existência de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de estudos aleatorizados de medicamentos antiepiléticos controlados com placebo mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo que explica este risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco associado à lacosamida. Assim, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico caso surjam sinais de ideação e comportamento suicidas (ver secção 4.8).

Ritmo e condução cardíaca

Foi observado prolongamento do intervalo PR relacionado com a dose em ensaios clínicos com a lacosamida. A lacosamida deve ser utilizada com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas subjacentes, tais como doentes com problemas de condução cardíaca conhecidos ou doença cardíaca grave (por ex., isquemia/enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença cardíaca estrutural ou patologias cardíacas dos canais de sódio), ou doentes tratados com medicamentos que afetem a condução cardíaca, incluindo antiarrítmicos e medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio (ver secção 4.5), assim como em doentes idosos.

Nestes doentes, deve considerar-se a realização de um ECG antes de um aumento da dose de lacosamida acima de 400 mg/dia e após a lacosamida ser titulada no sentido de alcançar o estado estacionário.

Nos estudos controlados por placebo da lacosamida em doentes epiléticos, não foi notificada fibrilhação ou flutter auricular; contudo, ambos foram notificados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização.

Na experiência pós-comercialização, foram notificados bloqueios AV (incluindo bloqueios AV de segundo grau ou superiores). Foi notificada taquiarritmia ventricular em doentes com condições pró-arrítmicas. Em casos raros, estes acontecimentos levaram a assístole, paragem cardíaca e morte, em doentes com condições pró-arrítmicas subjacentes.

Os doentes devem ser alertados dos sintomas de arritmia cardíaca (p. ex. pulso fraco, rápido ou irregular, palpitações, falta de ar, sensação de atordoamento, desmaio). Deverá ser recomendado aos doentes procurar aconselhamento médico imediato, caso ocorra algum destes sintomas.

Tonturas

O tratamento com lacosamida tem sido associado a tonturas, o que pode aumentar a ocorrência de lesões acidentais ou quedas. Assim, os doentes devem ser advertidos para tomarem precauções até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos deste medicamento (ver secção 4.8).

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

Foram notificados casos de novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas em doentes adultos e pediátricos com crises tónico-clónicas primárias generalizadas (CTCPG), em particular durante a titulação. Em doentes com mais do que um tipo de crise, o benefício observado do controlo de um tipo de crise deve ser ponderado frente a qualquer agravamento observado noutra tipo de crise.

Potencial para agravamento eletroclínico em síndromes epiléticas pediátricas específicas

A segurança e a eficácia da lacosamida em doentes pediátricos com síndromes epiléticas em que possam coexistir crises focais e generalizadas não foram determinadas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A lacosamida deve ser usada com precaução em doentes tratados com medicamentos associados ao aumento do intervalo PR (incluindo medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio) assim como em doentes tratados com antiarrítmicos. No entanto, em estudos clínicos, a análise de subgrupo não demonstrou uma magnitude aumentada no prolongamento do intervalo PR em doentes com administração concomitante de carbamazepina ou lamotrigina.

Dados in vitro

Os dados disponíveis sugerem que a lacosamida possui um potencial de interação baixo. Estudos in vitro indicam que as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 não são induzidas e que os CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D6 e CYP 2E1 não são inibidos pela lacosamida, nas concentrações plasmáticas observadas durante os estudos clínicos. Um estudo in vitro indicou que a lacosamida não é transportada por glicoproteína-P no intestino. Dados in vitro demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil.

Dados in vivo

A lacosamida não inibe nem induz os CYP2C19 e CYP3A4 numa extensão clinicamente relevante. A lacosamida não afetou a AUC do midazolam (metabolizado pelo CYP3A4, após toma de lacosamida 200 mg duas vezes ao dia) mas a C_{max} do midazolam foi ligeiramente aumentada (30%). A lacosamida não afetou a farmacocinética do omeprazol (metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, após toma de lacosamida 300 mg duas vezes ao dia).

O omeprazol, inibidor do CYP2C19, (40 mg uma vez por dia) não originou um aumento clinicamente significativo da exposição da lacosamida. Deste modo, é pouco provável que inibidores moderados do CYP2C19 afetem numa extensão clinicamente relevante a exposição sistémica à lacosamida.

É recomendada precaução no tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP2C9 (ex. fluconazol) e CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, ritonavir, claritromicina), o que pode originar um aumento da exposição sistémica à lacosamida. Tais interações não foram estabelecidas in vivo mas foram possivelmente baseadas nos dados in vitro.

A exposição sistémica da lacosamida pode ser moderadamente reduzida por indutores enzimáticos fortes, como a rifampicina ou o hipericão (*Hypericum perforatum*), pelo que o início e fim de tratamento com estes indutores devam ser efetuados com precaução.

Medicamentos antiepiléticos

Em estudos de interação, a lacosamida não influenciou significativamente as concentrações plasmáticas da carbamazepina nem do ácido valpróico. As concentrações plasmáticas da lacosamida não foram afetadas pela carbamazepina ou ácido valpróico. Análises farmacocinéticas populacionais em diferentes grupos etários demonstraram que o tratamento concomitante com outros medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, em várias doses) reduziu a exposição sistémica geral da lacosamida em 25% em adultos e 17% em doentes pediátricos.

Contraceptivos orais

Num estudo de interação não ocorreram interações clinicamente significativas entre a lacosamida e os contraceptivos orais etinilestradiol e levonorgestrel. As concentrações de progesterona não foram afetadas com a administração concomitante dos dois medicamentos.

Outros

Estudos de interação demonstraram que a lacosamida não interfere com a farmacocinética da digoxina. Não houve interação clinicamente significativa entre a lacosamida e a metformina.

A coadministração de varfarina com lacosamida não resulta numa alteração clinicamente significativa da farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina.

Apesar de não se encontrarem disponíveis dados farmacocinéticos relacionados com a interação da lacosamida com o álcool, o efeito farmacodinâmico não pode ser excluído.

A lacosamida tem um perfil de ligação às proteínas inferior a 15%, pelo que são consideradas pouco prováveis interações de competição pelo recetor proteico, com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos, em geral.

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi observado que na descendência de mulheres com epilepsia, tratadas, a prevalência de malformações é duas a três vezes

superior à prevalência observada na população em geral (aproximadamente 3%). Na população tratada, foi observado um aumento das malformações associado à politerapia, no entanto, a extensão de responsabilidade atribuída ao tratamento e/ou doença não foi elucidativa.

O tratamento antiepilético efetivo não pode ser interrompido uma vez que o agravamento da patologia é prejudicial para ambos, mãe e feto.

Risco associado à lacosamida

A quantidade de dados sobre a utilização de lacosamida em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Estudos em animais não revelaram qualquer efeito teratogénico em ratos ou coelhos, mas foi observada embriotoxicidade em ratos e coelhos, em doses tóxicas maternas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de lacosamida durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário (se o benefício para a mãe for claramente superior ao risco potencial para o feto). Se a mulher decidir engravidar, a utilização deste medicamento deve ser cuidadosamente reavaliada.

Amamentação

Desconhece-se se a lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Estudos em animais demonstraram excreção de lacosamida no leite materno. Como medida de precaução, o aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com lacosamida.

Fertilidade

Não foram observadas reações adversas na fertilidade masculina ou feminina ou na reprodução em ratos nas doses que produzem exposições plasmáticas (AUC) até aproximadamente 2 vezes a AUC plasmática em seres humanos na dose máxima recomendada para o Homem.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A lacosamida tem uma influência ligeira a moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento com lacosamida foi associado a tonturas e visão turva. Assim sendo, os doentes deverão ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas potencialmente perigosas antes de estarem familiarizados com os efeitos da lacosamida na sua capacidade para desempenhar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de estudos clínicos efetuados contra placebo em terapêuticas adjuvantes, em 1308 doentes com crises parciais, foi notificada pelo menos 1 reação adversa, num total de 61,9% de doentes aleatorizados para lacosamida e 35,2% de

doentes aleatorizados para placebo. Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente ($\geq 10\%$) no tratamento com lacosamida foram tonturas, cefaleias, náuseas e diplopia. São geralmente de intensidade ligeira a moderada. Alguns dos efeitos notificados eram relacionados com a dose, podendo ser minimizados com a redução da mesma. A incidência e a gravidade de efeitos indesejáveis associados ao sistema nervoso central (SNC) e gastrointestinal (GI) geralmente decresceram ao longo do tempo.

A taxa de interrupção de tratamento associada a reações adversas foi de 12,2% em doentes aleatorizados para lacosamida e 1,6% em doentes aleatorizados para placebo, em todos estes ensaios controlados. A reação adversa mais frequente, associada à interrupção do tratamento com lacosamida foram as tonturas.

A incidência de reações adversas ao nível do SNC tais como tonturas, pode ser superior após a administração de uma dose de carga.

Com base na análise dos dados provenientes de um estudo clínico de não inferioridade em monoterapia comparando a lacosamida com a carbamazepina de libertação controlada (CR), as reações adversas notificadas mais frequentemente ($\geq 10\%$) para a lacosamida foram cefaleias e tonturas. A taxa de descontinuação devido a reações adversas foi de 10,6% para doentes tratados com lacosamida e 15,6% para doentes tratados com carbamazepina CR.

O perfil de segurança da lacosamida notificado num estudo realizado em doentes com idade igual ou superior a 4 anos com epilepsia generalizada idiopática com crises tónico-clónicas primárias generalizadas (CTCPG) foi consistente com o perfil de segurança notificado nos estudos clínicos controlados por placebo agrupados sobre crises parciais. As reações adversas adicionais notificadas nos doentes com CTCPG foram epilepsia mioclónica (2,5% no grupo da lacosamida e 0% no grupo do placebo) e ataxia (3,3% no grupo da lacosamida e 0% no grupo do placebo). As reações adversas notificadas com mais frequência foram tonturas e sonolência. As reações adversas mais frequentes que resultaram em descontinuação da terapêutica com lacosamida foram as tonturas e a ideação suicida. A taxa de descontinuação devida a reações adversas foi de 9,1% no grupo da lacosamida e de 4,1% no grupo do placebo.

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte apresenta as frequências das reações adversas notificadas durante os estudos clínicos e na experiência de pós-comercialização. As frequências definem-se em muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema				Agranulocitose ⁽¹⁾

linfático				
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento ⁽¹⁾	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ^(1,2)
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional Insónia ⁽¹⁾	Agressividade Agitação ⁽¹⁾ Humor eufórico ⁽¹⁾ Perturbação psicótica ⁽¹⁾ Tentativa de suicídio ⁽¹⁾ Ideação suicida Alucinações ⁽¹⁾	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas ⁽³⁾ Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia	Síncope ⁽²⁾ Coordenação anómala	Convulsão
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		

Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular ^(1,2) e bradicardia ^(1,2) Fibrilhação auricular ^(1,2) Flutter auricular ^(1,2)	Taquiarritmia ventricular ⁽¹⁾
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vômitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados ⁽²⁾ Aumento das enzimas hepáticas (> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticária ⁽¹⁾	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necrólise epidérmica tóxica ⁽¹⁾
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade e Sensação de embriaguez		

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda Laceração o cutânea Contusão o		
---	--	---	--	--

⁽¹⁾ Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização.

⁽²⁾ Ver Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽³⁾ Notificado em estudos de CTCPG.

Descrição das reações adversas selecionadas

A administração de lacosamida está associada ao aumento do intervalo PR relacionado com a dose. Podem ocorrer efeitos indesejáveis relacionados com o aumento do intervalo PR (ex.: bloqueio auriculoventricular, síncope, bradicardia).

Em estudos clínicos para terapêutica adjuvante com doentes epiléticos, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio auriculoventricular de primeiro grau é pouco frequente, 0,7%, 0%, 0,5% e 0% para a lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg ou placebo, respetivamente. Não foram observados bloqueios auriculoventriculares de 2º grau ou superior nestes estudos. Contudo, durante a experiência pós-comercialização foram descritos casos de bloqueio auriculoventricular de 2º e 3º grau associados ao tratamento com lacosamida. No estudo clínico de monoterapia, comparando a lacosamida com a carbamazepina CR, a extensão do aumento no intervalo PR foi comparável entre a lacosamida e a carbamazepina.

A taxa de incidência associada à síncope notificada para um conjunto de estudos clínicos para terapêutica adjuvante é pouco frequente, não diferindo entre os doentes epiléticos (n=944) tratados com lacosamida (0,1%) e os doentes epiléticos (n=364) tratados com placebo (0,3%). No estudo clínico para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, foi notificada a ocorrência de síncope em 7/444 (1,6%) doentes tratados com lacosamida e em 1/442 (0,2%) doentes tratados com carbamazepina CR.

A fibrilhação ou o flutter auricular não foram notificados em estudos clínicos de curto prazo; contudo, ambos foram notificados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização.

Anomalias nas análises laboratoriais

Foram observadas anomalias nos testes da função hepática em estudos controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a $\geq 3x$ ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes a tomar lacosamida e em 0% (0/356) dos doentes a tomar placebo.

Reações de hipersensibilidade multiorgânicas

Foram descritas reações de hipersensibilidade multiorgânicas (também conhecidas como reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos, DRESS) em doentes tratados com

alguns medicamentos antiepiléticos. Estas reações têm uma expressão variável mas tipicamente apresentam febre e erupção cutânea e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos. Se houver suspeita de reação de hipersensibilidade multiorgânica, a lacosamida deve ser descontinuada.

População pediátrica

O perfil de segurança da lacosamida num ensaio controlado por placebo (ver detalhes do ensaio na secção 5.1) e ensaios abertos (n=408), de terapêutica adjuvante em crianças com idade igual ou superior a 4 anos de idade com crises parciais foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos apesar da frequência de algumas reações adversas (sonolência, vômitos e convulsões) ter aumentado e terem sido notificadas reações adversas adicionais (nasofaringite, pirexia, faringite, diminuição do apetite, letargia e comportamento anormal) em alguns doentes pediátricos: nasofaringite (15,7%), vômitos (14,7%), sonolência (14,0%), tonturas (13,5%), pirexia (13,0%), convulsões (7,8%), diminuição do apetite (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e comportamento anormal (1,7%).

Um total de 67,8% de doentes aleatorizados para lacosamida e 58,1% de doentes aleatorizados para placebo notificaram pelo menos 1 reação adversa.

As funções comportamental, cognitiva e emocional foram medidas pelos questionários Achenbach CBCL e BRIEF que foram aplicados à situação basal e durante os estudos e mantiveram-se relativamente estáveis durante os estudos.

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade \geq 65 anos) aparentam ser semelhantes aos observados em doentes com idade inferior a 65 anos. No entanto, foi relatado um aumento da incidência de quedas, diarreia e tremor superior (diferença \geq 5%) em doentes idosos quando comparados com doentes adultos mais jovens. A reação adversa associada a efeitos cardíacos notificada mais frequentemente em doentes idosos quando comparados com a população adulta mais jovem foi bloqueio AV de primeiro grau. Isto foi notificado com a lacosamida em 4,8% (3/62) dos doentes idosos quando comparados com 1,6% (6/382) dos doentes adultos mais jovens. A taxa de descontinuação devido às reações adversas observadas com a lacosamida foi de 21,0% (13/62) nos doentes idosos em relação a 9,2% (35/382) nos doentes adultos mais jovens. Estas diferenças entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens foram semelhantes às observadas no grupo comparador ativo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem acidental ou intencional de lacosamida estão associados principalmente ao SNC e ao sistema gastrointestinal.

- Os tipos de reações adversas experimentados por doentes expostos a doses acima de 400 mg até 800 mg não foram clinicamente diferentes dos efeitos adversos dos doentes aos quais foram administradas as doses recomendadas de lacosamida.
- As reações notificadas após ingestão de mais de 800 mg são tonturas, náuseas, vômitos, crises (convulsões tónico-clónicas generalizadas, estado epilético). Foram também observados distúrbios da condução cardíaca, choque e coma. Foram notificadas mortes em doentes após uma ingestão de sobredosagem única aguda de vários gramas de lacosamida.

Tratamento

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com lacosamida. O tratamento de uma sobredosagem com lacosamida deve englobar medidas gerais de suporte e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6 Antiepiléticos e anticonvulsivantes. código ATC: N03AX18.

Mecanismo de ação

A substância ativa, lacosamida (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida) é um aminoácido funcionalizado.

O mecanismo de ação exato pelo qual a lacosamida exerce o seu efeito antiepilético em seres humanos ainda não está completamente caracterizado. Estudos eletrofisiológicos in vitro revelaram que a lacosamida aumenta seletivamente a inativação lenta dos canais de

sódio dependentes da voltagem, resultando na estabilização das membranas neuronais hiperexcitáveis.

Efeitos farmacodinâmicos

A lacosamida demonstrou induzir proteção contra convulsões num largo número de modelos animais de crises parciais e primariamente generalizadas, atrasando a ocorrência de crises provocadas.

Em estudos não-clínicos, a lacosamida em associação com levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato ou gabapentina revelou efeitos anticonvulsivantes sinérgicos ou aditivos.

Eficácia e segurança clínicas (crises parciais)

População adulta

Monoterapia

A eficácia da lacosamida em monoterapia foi demonstrada num ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, de comparação por não inferioridade com a carbamazepina CR em 886 doentes com idade igual ou superior a 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. Os doentes tinham de apresentar crises com início parcial com ou sem generalização secundária não provocadas. Os doentes foram aleatorizados para carbamazepina CR ou lacosamida, dispensados em comprimidos, na proporção de 1:1. A dose baseou-se na dose-resposta e variou de 400 até 1200 mg/dia para a carbamazepina CR e de 200 até 600 mg/dia para a lacosamida. A duração do tratamento atingiu as 121 semanas dependendo da resposta.

As taxas estimadas para 6 meses de ausência de crises foram 89,8% para doentes tratados com lacosamida e 91,1% para doentes tratados com carbamazepina CR utilizando o método de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. A diferença absoluta ajustada entre tratamentos foi -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). As taxas estimadas para 12 meses de ausência de crises de Kaplan-Meier foram 77,8% para os doentes tratados com lacosamida e 82,7% para doentes tratados com carbamazepina CR.

As taxas de 6 meses de ausência de crises em doentes idosos com idade igual ou superior a 65 anos (62 doentes com lacosamida, 57 doentes com carbamazepina CR) foram semelhantes entre ambos os grupos de tratamento. As taxas foram igualmente semelhantes às observadas para a população em geral. Em doentes idosos, a dose de manutenção de lacosamida foi de 200 mg/dia em 55 doentes (88,7%), 400 mg/dia em 6 doentes (9,7%) e a dose foi aumentada acima de 400 mg/dia em 1 doente (1,6%).

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num ensaio clínico anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1).

Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

A eficácia da lacosamida como terapêutica adjuvante nas doses recomendadas (200 mg/dia, 400 mg/dia) foi estabelecida em 3 estudos multicêntricos, aleatorizados, controlados com placebo com duração de 12 semanas. A lacosamida na dose de 600 mg/dia também revelou ser eficaz como terapêutica adjuvante em estudos controlados, embora com eficácia semelhante a 400 mg/dia, sendo os doentes menos capazes de tolerar esta dose devido a efeitos indesejáveis ao nível do SNC e do sistema gastrointestinal. Assim, não é recomendada a dose de 600 mg/dia. A dose máxima recomendada é de 400 mg/dia. Estes estudos, envolvendo 1308 doentes com um historial de aproximadamente 23 anos de crises parciais, foram desenhados para avaliar a eficácia e segurança da lacosamida, quando administrada concomitantemente com 1-3 medicamentos antiepiléticos, em doentes com crises parciais não controladas, com ou sem generalização secundária. A proporção de doentes com uma redução de 50% na frequência de crises foi de 23%, 34% e 40% para placebo, lacosamida 200 mg/dia e lacosamida 400 mg/dia, respetivamente.

A farmacocinética e segurança de uma dose de carga única de lacosamida por via intravenosa foram estabelecidas durante a realização de um estudo multicêntrico aberto, delineado para avaliar a segurança e a tolerabilidade da iniciação rápida da lacosamida através de uma dose de carga única por via intravenosa (incluindo 200 mg) seguidos de doses orais duas vezes ao dia (equivalentes à dose por via intravenosa) como terapêutica complementar em doentes adultos com idades compreendidas entre 16 e 60 anos com crises parciais.

População pediátrica

As crises parciais têm uma expressão clínica semelhante nas crianças a partir dos 4 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 4 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises parciais, esperando-se uma resposta semelhante uma vez estabelecidas as adaptações da dose pediátrica (ver secção 4.2), e a segurança foi demonstrada (ver secção 4.8).

A eficácia suportada pelo princípio da extrapolação acima descrito foi confirmada através de um estudo de dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo. O estudo consistiu num período de situação basal de 8 semanas seguido de um período de titulação de 6 semanas. Doentes elegíveis num regime de dose estável de 1até ≤ 3 medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises parciais durante 4 semanas antes da seleção, com uma fase livre de crises não superior a 21 dias no período de 8 semanas antes de entrar no período de situação basal, foram aleatorizados para receber placebo (n=172) ou lacosamida (n=171).

A posologia foi iniciada numa dose de 2 mg/kg/dia em participantes com um peso inferior a 50 kg, ou 100 mg/dia em participantes com peso de 50 kg ou superior em duas

doses divididas. Durante o período de titulação, as doses de lacosamida foram ajustadas em incrementos de 1 ou 2 mg/kg/dia em participantes com um peso menor do que 50 kg, ou 50 ou 100 mg/dia em participantes com peso de 50 kg ou superior, em intervalos semanais, para atingir o intervalo da dose-alvo do período de manutenção.

Os participantes teriam de atingir a dose alvo mínima para a sua categoria de peso corporal nos últimos 3 dias de período de titulação para serem elegíveis a entrar no período de manutenção de 10 semanas. Os participantes deveriam permanecer numa dose estável de lacosamida durante o período de manutenção ou seriam retirados e inseridos no período de diminuição com ocultação.

Foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p=0,0003$) e clinicamente relevante na frequência de crises parciais por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção entre o grupo de lacosamida e o grupo do placebo. A redução em percentagem acima do placebo com base na análise de covariância foi de 31,72% (95% IC: 16,342; 44,277).

No geral, a proporção de participantes com uma redução da frequência de crises parciais de pelo menos 50% por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção foi de 52,9% no grupo de lacosamida em comparação com 33,3% no grupo do placebo.

A qualidade de vida avaliada pelo Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida indicou que os participantes em ambos os grupos de lacosamida e de placebo tiveram uma semelhante e estável qualidade de vida relacionada com a saúde durante todo o período de tratamento.

Eficácia e segurança clínicas (crises tónico-clónicas primárias generalizadas)

A eficácia da lacosamida como terapêutica adjuvante em doentes com idade igual ou superior a 4 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática com crises tónico-clónicas primárias generalizadas (CTCPG) foi estabelecida num estudo multicêntrico, com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, de grupos paralelos com 24 semanas de duração. O estudo consistiu num período basal histórico de 12 semanas, um período basal prospetivo de 4 semanas e um período de tratamento de 24 semanas (que incluiu um período de titulação de 6 semanas e um período de manutenção de 18 semanas). Os doentes elegíveis a tomar uma dose estável de 1 a 3 antiepiléticos com, pelo menos, 3 CTCPG documentadas durante o período basal combinado de 16 semanas, foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receber lacosamida ou placebo (doentes no conjunto de análise completo: lacosamida $n=118$, placebo $n=121$; destes, 8 doentes no grupo etário dos ≥ 4 a < 12 anos e 16 doentes no grupo etário dos ≥ 12 a < 18 anos foram tratados com LCM e 9 e 16 doentes, respetivamente, com placebo).

Os doentes foram titulados de forma crescente até à dose-alvo do período de manutenção de 12 mg/kg/dia nos doentes com peso inferior a 30 kg, de 8 mg/kg/dia nos doentes com peso desde os 30 kg a menos de 50 kg ou de 400 mg/dia para os doentes com peso igual ou superior a 50 kg.

Variável da eficácia Parâmetro	Placebo N=121	Lacosamida N=118
Tempo até à segunda CTCPG		

Mediana (dias)	77,0	-
IC de 95 %	49,0; 128,0	-
Lacosamida – Placebo		
Razão de risco	0,540	
IC de 95 %	0,377; 0,774	
Valor p	< 0,001	
Ausência de crises		
Estimativa de Kaplan-Meier estratificada (%)	17,2	31,3
IC de 95 %	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamida – Placebo	14,1	
Variável da eficácia Parâmetro	Placebo N=121	Lacosamida N=118
95 % CI	3,2; 25,1	
Valor p	0,011	

Nota: para o grupo da lacosamida, a mediana do tempo até à segunda CTCPG não pôde ser estimada pelos métodos de Kaplan-Meier porque > 50% dos doentes não tiveram uma segunda CTCPG até ao Dia 166.

Os resultados no subgrupo pediátrico foram consistentes com os resultados da população global quanto aos parâmetros de avaliação da eficácia primários, secundários e outros.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lacosamida é rápida e completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral dos comprimidos de lacosamida é aproximadamente 100%. Após administração oral, a concentração plasmática de lacosamida inalterada aumenta rapidamente, atingindo a C_{max} 0,5 a 4 horas depois. Lacosamida Farmoz comprimidos e xarope são bioequivalentes. A extensão de absorção não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente 0,6 l/kg. A lacosamida liga-se em menos de 15% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

95% da dose é excretada pela urina, sob a forma de lacosamida e metabolitos. O metabolismo da lacosamida ainda não foi completamente caracterizado.

Os principais compostos excretados pela urina são a lacosamida inalterada (aproximadamente 40% da dose) e o seu metabolito O-desmetil, em menos de 30%.

A fração polar que se propõe ser constituída por derivados da serina representou aproximadamente 20% na urina, mas foi detetada apenas em quantidades reduzidas (0 - 2%) no plasma humano de alguns voluntários. Quantidades reduzidas (0,5 - 2%) de metabolitos adicionais foram encontradas na urina.

Dados in vitro demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e o CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil, mas a principal isoenzima catalisadora não foi ainda confirmada in vivo. Não foi identificada diferença clinicamente significativa na exposição da lacosamida, quando comparadas as farmacocinéticas em metabolizadores fortes (EMs, com CYP2C19 funcionais) e em metabolizadores fracos (PMs, sem CYP2C19 funcionais). Um estudo de interação com o omeprazol (inibidor do CYP2C19) demonstrou não existirem alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas da lacosamida, indicando uma importância mínima para esta via.

A concentração plasmática do metabolito O-desmetil-lacosamida é aproximadamente 15% da concentração plasmática da lacosamida. Este metabolito principal não possui atividade farmacológica conhecida.

Eliminação

A lacosamida é primariamente eliminada da circulação sistémica por excreção renal e biotransformação. Após administração oral e intravenosa de lacosamida marcada radioativamente, foi recuperado na urina cerca de 95% do composto radioativo administrado e menos de 0,5% nas fezes. O tempo de semi vida de eliminação da lacosamida é aproximadamente 13 horas. A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Após administração duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas em equilíbrio são atingidas em 3 dias. A concentração plasmática aumenta de acordo com um fator de acumulação de aproximadamente 2.

Uma dose de carga única de 200 mg permite aproximar as concentrações em estado estacionário para níveis comparáveis à administração de 100 mg duas vezes ao dia, por via oral.

Farmacocinética em grupos de doentes especiais

Género

Os estudos clínicos indicam que o género não possui influência clinicamente significativa sobre a concentração plasmática de lacosamida.

Compromisso renal

A AUC da lacosamida sofreu um aumento de aproximadamente 30% em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado e 60% no grave, assim como em doentes com doença renal terminal sob hemodiálise, comparativamente com indivíduos saudáveis, enquanto que a Cmax não foi afetada.

A lacosamida é eficazmente removida do plasma por hemodiálise. Após um tratamento de 4 horas de hemodiálise a AUC da lacosamida é reduzida em aproximadamente 50%. Deste modo, recomenda-se um suplemento da dose após hemodiálise (ver secção 4.2). A

exposição do metabolito O-desmetil foi aumentada várias vezes em doentes com compromisso renal moderado e grave. Na ausência de hemodiálise, em doentes com doença renal terminal, os níveis aumentaram e mantiveram o aumento durante as 24 horas de amostragem. Desconhece-se se a exposição aumentada ao metabolito, na doença renal terminal poderia estar na base do efeito, mas não foi identificada qualquer atividade farmacológica associada ao metabolito.

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) revelaram concentrações plasmáticas de lacosamida mais elevadas (aproximadamente 50% mais altas que AUCnorm). O aumento de exposição dever-se-á parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não-renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

Num estudo em idosos, incluindo 4 doentes, homens e mulheres, > 75 anos de idade, a AUC registada foi aumentada em 30% e 50% face a homens mais novos, respetivamente. Este resultado deve-se parcialmente à baixa massa corporal. A diferença de massa corporal normalizada é de 26 e 23%, respetivamente. Foi também observada uma variabilidade aumentada na exposição.

Neste estudo, a depuração renal da lacosamida foi ligeiramente reduzida em idosos.

Não se considera necessária uma redução de dose, salvo se indicada em casos de função renal comprometida (ver secção 4.2).

População pediátrica

O perfil farmacocinético da lacosamida foi determinado numa análise farmacocinética populacional utilizando dados de concentração plasmática, obtidos através de um estudo aleatorizado controlado por placebo e três estudos abertos em 414 crianças com epilepsia, com idades compreendidas entre os seis meses e os 17 anos. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, com um máximo de 600 mg/dia para crianças com peso igual ou superior a 50 kg.

A depuração plasmática típica foi estimada em 1,04 l/h, 1,32 l/h e 1,86 l/h para crianças com peso de 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,92 l/h.

A análise farmacocinética populacional utilizando amostras farmacocinéticas escassas do estudo de CTCPG revelou uma exposição semelhante em doentes com CTCPG e em doentes com crises parciais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade, as concentrações plasmáticas de lacosamida obtidas foram similares ou apenas marginalmente mais elevadas que as observadas nos doentes, o que determina margens baixas ou inexistentes para a exposição humana.

Um estudo de segurança farmacológico com administração intravenosa de lacosamida em cães anestesiados revelou aumentos transitórios no intervalo PR, na duração do complexo

QRS e redução da pressão arterial, provavelmente devidos à ação cardiodepressora. Estas alterações transitórias começaram no mesmo intervalo de concentrações verificado após a administração da dose máxima recomendada. Para doses intravenosas de 15-60 mg/kg, em cães anestesiados e macacos *Cynomolgus*, foi observado atraso da condução auricular e ventricular, bloqueio auriculoventricular e dissociação auriculoventricular.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações hepáticas ligeiras em ratos, com início a níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento de peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e triglicérides. Não foi observada qualquer outra alteração histopatológica, além da hipertrofia dos hepatócitos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, em roedores e coelhos, não foram observados efeitos teratogênicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o parto, assim como uma ligeira redução do número de crias vivas por ninhada e da sua massa corporal, para doses maternas tóxicas em ratos, correspondentes a níveis de exposição sistêmica semelhantes aos esperados durante a exposição clínica. Os dados sobre o potencial embriofetotóxico e teratogénico da lacosamida são insuficientes uma vez que não foi possível testar níveis mais elevados de exposição em animais, devido à toxicidade materna.

Estudos em ratos revelaram que a lacosamida e /ou os seus metabolitos atravessam a placenta.

Em ratos e cães juvenis, os tipos de toxicidade não diferem qualitativamente dos observados em animais adultos. Em ratos juvenis, foi observada uma redução do peso corporal a níveis de exposição sistêmica semelhantes à exposição clínica esperada. Em cães juvenis, começaram a ser observados sinais clínicos transitórios e relacionados com a dose ao nível do sistema nervoso central a níveis de exposição sistêmica abaixo da exposição clínica esperada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Celulose microcristalina
Celulose microcristalina siliciada
Crospovidona
Hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Estearato de magnésio

Revestimento

Lacosamida Farmoz 50 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Farmoz 200 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Laca de alumínio de carmim de indigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lacosamida Farmoz 50 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10, 14, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio.

Lacosamida Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10, 14, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio.

Lacosamida Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10, 14, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio.

Lacosamida Farmoz 200 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10, 14, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lacosamida Farmoz 50 mg:

Registo nº 5829528 no Infarmed, I.P., 14 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

Registo nº 5829536 no Infarmed, I.P., 56 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

Lacosamida Farmoz 100 mg:

Registo nº 5829544 no Infarmed, I.P., 14 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

Registo nº 5829551 no Infarmed, I.P., 56 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

Lacosamida Farmoz 150 mg:

Registo nº 5829577 no Infarmed, I.P., 14 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

APROVADO EM 12-02-2022 INFARMED

Registo nº 5829569 no Infarmed, I.P., 56 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

Lacosamida Farmoz 200 mg:

Registo nº 5829601 no Infarmed, I.P., 56 unidades, blister PVC/PE/PVdC - Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO