

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película  
Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película  
Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película  
Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

### Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

### Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

### Vimpat 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

Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película rosados, ovais, com dimensões aproximadas de 10,4 mm x 4,9 mm e gravados com “SP” numa das faces e “50” na outra.

Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película amarelo escuros, ovais, com dimensões aproximadas de 13,2 mm x 6,1 mm e gravados com “SP” numa das faces e “100” na outra.

Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película de cor salmão, ovais, com dimensões aproximadas de 15,1 mm x 7,0 mm e gravados com “SP” numa das faces e “150” na outra.

Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película azuis, ovais, com dimensões aproximadas de 16,6 mm x 7,8 mm e gravados com “SP” numa das faces e “200” na outra.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Vimpat é indicado como monoterapia no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 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

O médico deve prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e a dose. A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade está resumida na tabela seguinte.

A lacosamida deve ser tomada duas vezes por dia, com cerca de 12 horas de intervalo.

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.

<b><u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos</u></b>		
<b>Dose inicial</b>	<b>Titulação (passos incrementais)</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia:</b> 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) ou 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)  <b>Terapêutica adjuvante:</b> 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	<b>Monoterapia:</b> até 300 mg duas vezes por dia (600 mg/dia)  <b>Terapêutica adjuvante:</b> até 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia)
<b>Dosagem inicial alternativa*</b> (se aplicável): Dose de carga única de 200 mg seguida de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)		
<small>*Uma dose de carga pode ser iniciada em doentes em situações em que o médico determine que a rápida obtenção da concentração plasmática de lacosamida em estado estacionário e do efeito terapêutico é justificada. Deve ser administrada sob supervisão médica com consideração do potencial de aumento da incidência de arritmia cardíaca grave e de reações adversas do sistema nervoso central (ver secção 4.8). A administração de uma dose de carga não foi estudada em condições agudas tais como o estado de mal epilético.</small>		

<b><u>Crianças a partir de 2 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg*</u></b>		
<b>Dose inicial</b>	<b>Titulação (passos incrementais)</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia e Terapêutica adjuvante:</b> 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia)	1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) em intervalos semanais	<b>Monoterapia:</b> - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 10 kg a < 40 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 40 kg a < 50 kg
		<b>Terapêutica adjuvante:</b> - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 10 kg a < 20 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 20 kg a < 30 kg - até 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 30 kg a < 50 kg
* Crianças com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope.		

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

*Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 200 mg duas vezes por dia (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 de início parcial ou no tratamento de crises tônico-clônicas primárias generalizadas)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia).

Crianças a partir de 2 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. Ao prescrever o xarope, a dose deve ser expressa em volume (ml) e não em peso (mg).

#### *Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia), após uma semana. Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 40 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 40 e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia).

#### *Terapêutica adjuvante (no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas a partir dos 4 anos de idade ou no tratamento de crises de início parcial a partir de 2 anos de idade)*

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia), após uma semana. Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser gradualmente ajustada até ser obtida a resposta ideal. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Devido a uma maior depuração em relação aos adultos, em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 20 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 20 e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) e em crianças com peso entre 30 e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia), embora em estudos abertos (ver secções 4.8 e 5.2), uma dose até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) tenha sido utilizada por um pequeno número de crianças deste último grupo.

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

Em adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos, 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*

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a dose seja diminuída de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para doentes com um peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para doentes com um peso corporal igual ou superior a 50 kg), para os doentes que tenham atingido uma dose de lacosamida  $\geq 6$  mg/kg/dia ou  $\geq 300$  mg/dia, respetivamente. Pode ser considerada uma descontinuação mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, caso tal seja considerado clinicamente necessário.

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 indesejáveis no doente.

#### População pediátrica

A lacosamida não é recomendada para utilização em crianças com idade inferior a 4 anos no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas e com idade inferior a 2 anos no tratamento de crises de início parcial, uma vez que existem dados limitados sobre a segurança e eficácia nestes grupos etários, respetivamente.

#### *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.

#### 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 clínicos 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 clínicos 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 electroclínico 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**

##### Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem discutir o planeamento familiar e a contraceção com as mulheres com potencial para engravidar a tomar lacosamida (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, o uso de lacosamida deve ser cuidadosamente reavaliado.

##### 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

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja 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 de início parcial, 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 estudos clínicos 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 de início parcial. 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 linfático				Agranulocitose <sup>(1)</sup>
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento <sup>(1)</sup>	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional	Agressividade Agitação <sup>(1)</sup> Humor eufórico <sup>(1)</sup>	

		Insónia <sup>(1)</sup>	Perturbação psicótica <sup>(1)</sup> Tentativa de suicídio <sup>(1)</sup> Ideação suicida Alucinações <sup>(1)</sup>	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia	Síncope <sup>(2)</sup> Coordenação anómala Discinesia	Convulsão
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular <sup>(1,2)</sup> e bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilhação auricular <sup>(1,2)</sup> <i>Flutter</i> auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados <sup>(2)</sup> Aumento das enzimas hepáticas (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticária <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólise epidérmica tóxica <sup>(1)</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de embriaguez		

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

(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 clínicos controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises de início parcial, 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 Vimpat 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 em estudos clínicos controlados por placebo (255 doentes com idade a partir de 1 mês até menos de 4 anos e 343 doentes com idade a partir de 4 anos até menos de 17 anos) e em estudos clínicos abertos (847 doentes com idade a partir de 1 mês e até idade igual ou inferior a 18 anos) na terapêutica adjuvante em doentes pediátricos com crises de início parcial foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Uma vez que os dados disponíveis em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade são limitados, a lacosamida não se encontra indicada nesta faixa etária.

As reações adversas adicionais observadas na população pediátrica foram pirexia, nasofaringite, faringite, diminuição do apetite, comportamento anormal e letargia. Foi relatada sonolência com mais

frequência na população pediátrica ( $\geq 1/10$ ) em comparação com a população adulta ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

### 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem accidental 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: antiepiléticos, outros antiepiléticos. 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 de início parcial)

#### 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%). Noneed to change

##### *Conversão para monoterapia*

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num estudo anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste estudo 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 de início parcial, foram desenhados para avaliar a eficácia e segurança da lacosamida, quando administrada concomitantemente com 1-3 medicamentos

antiepiléticos, em doentes com crises de início parcial 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 de início parcial.

### População pediátrica

As crises de início parcial têm uma fisiopatologia e expressão clínica semelhantes nas crianças a partir de 2 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 2 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises de início parcial, 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 clínico 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 1 até  $\leq 3$  medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises de início parcial 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 de início parcial 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 de início parcial 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 clínico 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  $\geq 4$  a  $< 12$  anos e 16 doentes no grupo etário dos  $\geq 12$  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
<b>Tempo até à segunda CTCPG</b>		
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	
<b>Ausência de crises</b>		
Estimativa de Kaplan-Meier estratificada (%)	17,2	31,3
IC de 95%	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamida – Placebo		
Razão de risco	14,1	
IC de 95%	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. Vimpat 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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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 poucos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 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 de início parcial.

### **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 cardiopressora. 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 triglicéridos. 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 teratogénicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o periparto, 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 sistémica 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 sistémica 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 sistémica abaixo da exposição clínica esperada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo

celulose microcristalina

hidroxipropilcelulose  
hidroxipropilcelulose (pouco substituída)  
sílica coloidal anidra  
crospovidona (polyplasdone XL-10)  
estearato de magnésio

#### Revestimento

##### Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico  
polietilenoglicol 3350  
talco  
dióxido de titânio (E171)  
óxido de ferro vermelho (E172)  
óxido de ferro negro (E172)  
laca de alumínio de indigotina (E132)

##### Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico  
polietilenoglicol 3350  
talco  
dióxido de titânio (E171)  
óxido de ferro amarelo (E172)

##### Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico  
polietilenoglicol 3350  
talco  
dióxido de titânio (E171)  
óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172)

##### Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico  
polietilenoglicol 3350  
talco  
dióxido de titânio (E171)  
laca de alumínio de indigotina (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28, 56 e 168 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Embalagens de 14 x 1 e 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC destacáveis para dose unitária selados com folha de alumínio.

Embalagens de 60 comprimidos revestidos por película em frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças.

### Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28, 56 e 168 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Embalagens de 14 x 1 e 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC destacáveis para dose unitária selados com folha de alumínio.

Embalagens de 60 comprimidos revestidos por película em frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças.

### Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28 e 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56 comprimidos) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Embalagens de 14 x 1 e 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC destacáveis para dose unitária selados com folha de alumínio.

Embalagens de 60 comprimidos revestidos por película em frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças.

### Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28 e 56 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56 comprimidos) comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Embalagens de 14 x 1 e 56 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/PVDC destacáveis para dose unitária selados com folha de alumínio.

Embalagens de 60 comprimidos revestidos por película em frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças.

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**

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

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

EU/1/08/470/001  
EU/1/08/470/002  
EU/1/08/470/003  
EU/1/08/470/004  
EU/1/08/470/005  
EU/1/08/470/006  
EU/1/08/470/007  
EU/1/08/470/008  
EU/1/08/470/009  
EU/1/08/470/010  
EU/1/08/470/011  
EU/1/08/470/012  
EU/1/08/470/020  
EU/1/08/470/021  
EU/1/08/470/022  
EU/1/08/470/023  
EU/1/08/470/024  
EU/1/08/470/025  
EU/1/08/470/026  
EU/1/08/470/027  
EU/1/08/470/028  
EU/1/08/470/029  
EU/1/08/470/030  
EU/1/08/470/031  
EU/1/08/470/032  
EU/1/08/470/033  
EU/1/08/470/034  
EU/1/08/470/035

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

Data da primeira autorização: 29 de agosto de 2008

Data da última renovação: 31 de julho de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Embalagem de início de tratamento (apenas para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos)

Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película

Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película

Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película

Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

Vimpat 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

Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película rosados, ovais, com dimensões aproximadas de 10,4 mm x 4,9 mm e gravados com “SP” numa das faces e “50” na outra.

Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película amarelo escuros, ovais, com dimensões aproximadas de 13,2 mm x 6,1 mm e gravados com “SP” numa das faces e “100” na outra.

Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor salmão, ovais, com dimensões aproximadas de 15,1 mm x 7,0 mm e gravados com “SP” numa das faces e “150” na outra.

Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película azuis, ovais, com dimensões aproximadas de 16,6 mm x 7,8 mm e gravados com “SP” numa das faces e “200” na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Vimpat é indicado como monoterapia no tratamento de crises de início parcial com ou sem

generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 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

O médico deve prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e a dose. A lacosamida deve ser tomada duas vezes por dia, com cerca de 12 horas de intervalo.

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

#### *Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 de início parcial ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia).

A embalagem de início de tratamento de Vimpat contém 4 embalagens diferentes (uma para cada dosagem) com 14 comprimidos cada, para as primeiras 2 a 4 semanas de tratamento, dependendo da resposta e da tolerabilidade do doente.

As embalagens são comercializadas com “semana 1 (2, 3 ou 4)”.

No primeiro dia de tratamento, o doente inicia Vimpat comprimidos 50 mg, duas vezes por dia (100 mg/dia). Durante a segunda semana, o doente toma Vimpat comprimidos 100 mg, duas vezes por dia (200 mg/dia).

Dependendo da resposta e tolerabilidade, Vimpat comprimidos 150 mg podem ser tomados 2 vezes por dia (300 mg/dia) durante a terceira semana e Vimpat comprimidos 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia) durante a quarta semana.

#### *Descontinuação*

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a dose seja diminuída de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para doentes com um peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para doentes com um peso corporal igual ou superior a 50

kg), para os doentes que tenham atingido uma dose de lacosamida  $\geq 6$  mg/kg/dia ou  $\geq 300$  mg/dia, respetivamente. Pode ser considerada uma descontinuação mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, caso tal seja considerado clinicamente necessário.

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 (CLcr  $> 30$  ml/min). Recomenda-se uma dose máxima de 250 mg/dia em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e em doentes adultos com compromisso renal grave (CLcr  $\leq 30$  ml/min) ou com insuficiência renal terminal. Nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso renal grave (CLcr  $\leq 30$  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). A titulação da dose deve ser efetuada com precaução em todos os doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### *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 co-existência de compromisso renal. 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 indesejáveis no doente.

### População pediátrica

#### *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 de 2 anos de idade) e adolescentes com peso inferior a 50 kg*

Esta apresentação não é adequada para esta categoria de doentes.

#### *Crianças com menos de 2 anos de idade*

A segurança e a eficácia da lacosamida em crianças com menos de 2 anos ainda não são conhecidas. 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 clínicos 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 clínicos 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 noutro 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 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 ou Erva de São João (*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

contracetivos 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**

### Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem discutir o planeamento familiar e a contraceção com mulheres com potencial para engravidar a tomar lacosamida (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, o uso de lacosamida deve ser cuidadosamente reavaliado.

### 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

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja 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 de início parcial, 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 efeitos indesejáveis foi de 12,2% em doentes aleatorizados para lacosamida e 1,6% em doentes aleatorizados para placebo, em todos estes estudos clínicos controlados. A reação adversa mais frequente, associada à interrupção do tratamento com lacosamida foram as tonturas.

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 de início parcial. 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 linfático				Agranulocitose <sup>(1)</sup>
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento <sup>(1)</sup>	Reação adversa com eosinofilia

				e sintomas sistêmicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional Insónia <sup>(1)</sup>	Agressividade Agitação <sup>(1)</sup> Humor eufórico <sup>(1)</sup> Perturbação psicótica <sup>(1)</sup> Tentativa de suicídio <sup>(1)</sup> Ideação suicida Alucinações <sup>(1)</sup>	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia	Síncope <sup>(2)</sup> Coordenação anómala Discinesia	Convulsão
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular <sup>(1,2)</sup> e bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilhação auricular <sup>(1,2)</sup> <i>Flutter</i> auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados <sup>(2)</sup> Aumento das enzimas hepáticas (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticária <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólise epidérmica tóxica <sup>(1)</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		

Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de embriaguez		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda Laceração cutânea Contusão		

(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 clínicos controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises de início parcial, 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 Vimpat 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 em estudos clínicos controlados por placebo (255 doentes com idade a partir de 1 mês até menos de 4 anos e 343 doentes com idade a partir de 4 anos até menos de 17 anos) e em estudos clínicos abertos (847 doentes com idade a partir de 1 mês e até idade igual ou inferior a 18

anos) naterapêutica adjuvante em doentes pediátricos com crises de início parcial foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Uma vez que os dados disponíveis em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade são limitados, a lacosamida não se encontra indicada nesta faixa etária. As reações adversas adicionais observadas na população pediátrica foram pirexia, nasofaringite, faringite, diminuição do apetite, comportamento anormal e letargia. Foi relatada sonolência com maior frequência na população pediátrica ( $\geq 1/10$ ) em comparação com a população adulta ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

#### 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 semelhante ao observado 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 através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **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 várias 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: antiepiléticos, outros antiepiléticos. 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 de início parcial)

### 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 estudo anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste estudo 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 de início parcial, foram desenhados para avaliar a eficácia e segurança da lacosamida, quando administrada concomitantemente com 1-3 medicamentos antiepiléticos, em doentes com crises de início parcial 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.

### População pediátrica

As crises de início parcial têm uma fisiopatologia e expressão clínica semelhantes nas crianças a partir de 2 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 2 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises de início parcial, esperando-se uma resposta semelhante desde que tenham sido estabelecidas as adaptações da dose pediátrica (ver secção 4.2), e a segurança tenha sido demonstrada (ver secção 4.8).

A eficácia suportada pelo princípio da extrapolação acima descrito foi confirmada através de um estudo clínico 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 1 até  $\leq 3$  medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises de início parcial 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 2 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 de início parcial 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 de início parcial 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 clínico 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  $\geq 4$  a  $< 12$  anos e 16 doentes no grupo etário dos  $\geq 12$  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		
Razão de risco	14,1	
IC de 95%	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. Vimpat comprimidos e solução oral 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.

### 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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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 escassos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos

aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 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 de início parcial.

### **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 triglicéridos. 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 teratogénicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o periparto, 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 sistémica 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 sistémica 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 sistémica abaixo da exposição clínica esperada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo:

celulose microcristalina  
hidroxipropilcelulose  
hidroxipropilcelulose (pouco substituída)  
sílica coloidal anidra  
crospovidona (polyplasdone XL-10)  
estearato de magnésio

## Revestimento:

álcool polivinílico  
polietilenoglicol 3350  
talco  
dióxido de titânio (E171)

Vimpat 50 mg comprimidos revestidos por película: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172), laca de alumínio de indigotina (E132)

Vimpat 100 mg comprimidos revestidos por película : óxido de ferro amarelo (E172)

Vimpat 150 mg comprimidos revestidos por película : óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172)

Vimpat 200 mg comprimidos revestidos por película : laca de alumínio de indigotina (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PVDC selados com folha de alumínio.

Cada embalagem de início de tratamento contém 4 embalagens de cartão com 14 Vimpat comprimidos revestidos por película de 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg.

## **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**

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

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

EU/1/08/470/013

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

Data da primeira autorização: 29 de agosto de 2008

Data da última renovação: 31 de julho de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vimpat 10 mg/ml xarope

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de xarope contém 10 mg de lacosamida.  
1 frasco de 200 ml contém 2000 mg de lacosamida.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de Vimpat xarope contém 187 mg de sorbitol (E420), 2,60 mg de para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), 2,14 mg de propilenoglicol (E1520), 1,42 mg de sódio e 0,032 mg de aspartame (E951).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Xarope

Líquido límpido ligeiramente viscoso, incolor a amarelo-acastanhado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Vimpat é indicado como monoterapia no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 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

O médico deve prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e a dose. A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade está resumida na tabela seguinte.

A lacosamida deve ser tomada duas vezes por dia, com cerca de 12 horas de intervalo.

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.

<b><u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos</u></b>		
<b>Dose inicial</b>	<b>Titulação (passos incrementais)</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia:</b> 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) ou 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)  <b>Terapêutica adjuvante:</b> 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	<b>Monoterapia:</b> até 300 mg duas vezes por dia (600 mg/dia)  <b>Terapêutica adjuvante:</b> até 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia)
<b>Dosagem inicial alternativa*</b> (se aplicável): Dose de carga única de 200 mg seguida de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)		
<small>*Uma dose de carga pode ser iniciada em doentes em situações em que o médico determine que a rápida obtenção da concentração plasmática de lacosamida em estado estacionário e do efeito terapêutico é justificada. Deve ser administrada sob supervisão médica com consideração do potencial de aumento da incidência de arritmia cardíaca grave e de reações adversas do sistema nervoso central (ver secção 4.8). A administração de uma dose de carga não foi estudada em condições agudas tais como o estado de mal epilético.</small>		

<b><u>Crianças a partir de 2 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg</u></b>		
<b>Dose inicial</b>	<b>Titulação (passos incrementais)</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia e Terapêutica adjuvante:</b> 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia)	1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) em intervalos semanais	<b>Monoterapia:</b> - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 10 kg a < 40 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 40 kg a < 50 kg
		<b>Terapêutica adjuvante:</b> - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 10 kg a < 20 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 20 kg a < 30 kg - até 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 30 kg a < 50 kg

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

*Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 200 mg duas vezes por dia (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 de início parcial ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia).

*Crianças a partir de 2 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. Ao prescrever o xarope, a dose deve ser expressa em volume (ml) e não em peso (mg).

*Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg duas vezes por dia (2mg/kg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia), após uma semana. Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 40 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 40 e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia).

As tabelas abaixo fornecem exemplos de volumes de xarope por toma, consoante a dose prescrita e o peso corporal. Deve calcular-se o volume preciso de xarope de acordo com o peso corporal exato da criança. O volume calculado deve ser arredondado para a marca de graduação mais próxima do dispositivo de medida. Se o volume calculado for equidistante entre duas marcas de graduação, deve ser utilizada a marca de graduação superior (ver Modo de administração).

Doses de monoterapia no tratamento de crises de início parcial **tomar duas vezes por dia** para crianças a partir de 2 anos de idade com **peso de 10 kg a inferior a 40 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose máxima recomendada
Dispositivo recomendado: seringa de 10 ml para volumes entre 1 ml e 20 ml *copo-medida de 30 ml para volumes superiores a 20 ml						
Peso	Volume administrado					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml* (210 mg)
Para volumes entre 1 ml e 20 ml, o doente deverá receber instruções para utilizar a seringa oral de 10 ml. * Para volumes superiores a 20 ml, o doente deverá receber instruções para utilizar o copo-medida de 30 ml.						

Doses de monoterapia para o tratamento de crises de início parcial **tomar duas vezes por dia** para crianças e adolescentes com **peso de 40 kg a inferior a 50 kg**<sup>(1)</sup>

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose máxima recomendada
Dispositivo recomendado: seringa de 10 ml para volumes entre 1 ml e 20 ml *copo-medida de 30 ml para volumes superiores a 20 ml					
Peso	Volume administrado				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml* (225 mg)
<sup>(1)</sup> A dosagem para adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.					
Para volumes entre 1 ml e 20 ml, o doente deverá receber instruções para utilizar a seringa oral de 10 ml. * Para volumes superiores a 20 ml, o doente deverá receber instruções para utilizar o copo-medida de 30 ml.					

*Terapêutica adjuvante (no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas a partir dos 4 anos de idade ou no tratamento de crises de início parcial a partir de 2 anos de idade)*

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg duas vezes por dia (2mg/kg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia), após uma semana. Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser gradualmente ajustada até ser obtida a resposta ideal. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Devido a uma maior depuração em relação aos adultos, em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 20 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 20 e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) e em crianças

com peso entre 30 e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia), embora em estudos abertos (ver secções 4.8 e 5.2), uma dose até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) tenha sido utilizada por um pequeno número de crianças deste último grupo.

As tabelas abaixo fornecem exemplos de volumes de xarope por toma, consoante a dose prescrita e o peso corporal. Deve calcular-se o volume preciso de xarope de acordo com o peso corporal exato da criança. O volume calculado deve ser arredondado para a marca de graduação mais próxima do dispositivo de medida. Se o volume calculado for equidistante entre duas marcas de graduação, deve ser utilizada a marca de graduação superior.

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir de 2 anos de idade com **peso de 10 kg a inferior a 20 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose máxima recomendada
Dispositivo recomendado: seringa de 10 ml para volumes entre 1 ml e 20 ml						
Peso	Volume administrado					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
12 kg	1,2 ml (12 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,6 ml (36 mg)	4,8 ml (48 mg)	6 ml (60 mg)	7,2 ml (72 mg)
14 kg	1,4 ml (14 mg)	2,8 ml (28 mg)	4,2 ml (42 mg)	5,6 ml (56 mg)	7 ml (70 mg)	8,4 ml (84 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
16 kg	1,6 ml (16 mg)	3,2 ml (32 mg)	4,8 ml (48 mg)	6,4 ml (64 mg)	8 ml (80 mg)	9,6 ml (96 mg)
18 kg	1,8 ml (18 mg)	3,6 ml (36 mg)	5,4 ml (54 mg)	7,2 ml (72 mg)	9 ml (90 mg)	10,8 ml (108 mg)

**Doses de terapêutica adjuvante a tomar duas vezes por dia para crianças e adolescentes com peso de 20 kg a inferior a 30 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose máxima recomendada
Dispositivo recomendado: seringa de 10 ml para volumes entre 1 ml e 20 ml					
Peso	Volume administrado				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
22 kg	2,2 ml (22 mg)	4,4 ml (44 mg)	6,6 ml (66 mg)	8,8 ml (88 mg)	11 ml (110 mg)
24 kg	2,4 ml (24 mg)	4,8 ml (48 mg)	7,2 ml (72 mg)	9,6 ml (96 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)
26 kg	2,6 ml (26 mg)	5,2 ml (52 mg)	7,8 ml (78 mg)	10,4 ml (104 mg)	13 ml (130 mg)
28 kg	2,8 ml (28 mg)	5,6 ml (56 mg)	8,4 ml (84 mg)	11,2 ml (112 mg)	14 ml (140 mg)

**Doses de terapêutica adjuvante a tomar duas vezes por dia para crianças e adolescentes com peso de 30 kg a inferior a 50 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose máxima recomendada
Dispositivo recomendado: seringa de 10 ml para volumes entre 1 ml e 20 ml				
Peso	Volume administrado			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

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

Em adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos, 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 da 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*

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a dose seja diminuída de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para doentes com um peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para doentes com um peso corporal igual ou superior a 50 kg), para os doentes que tenham atingido uma dose de lacosamida  $\geq 6$  mg/kg/dia ou  $\geq 300$  mg/dia, respetivamente. Pode ser considerada uma descontinuação mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, caso tal seja considerado clinicamente necessário.

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 indesejáveis no doente.

### População pediátrica

A lacosamida não é recomendada para utilização em crianças com idade inferior a 4 anos no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas e com idade inferior a 2 anos no tratamento de crises de início parcial, uma vez que existem dados limitados sobre a segurança e eficácia nestes grupos etários.

#### *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.

### Modo de administração

O xarope de lacosamida deve ser administrado por via oral.

Deve-se agitar bem o frasco contendo Vimpat xarope antes da utilização. A lacosamida pode ser tomada com ou sem alimentos.

O xarope de lacosamida é fornecido com:

- um copo-medida de 30 ml. Um copo-medida cheio (30 ml) corresponde a 300 mg de lacosamida. O volume mínimo é de 5 ml o que corresponde a 50 mg de lacosamida. A partir da marca de graduação de 5 ml, cada incremento corresponde a 5 ml, o que corresponde a 50 mg de lacosamida;
- uma seringa oral de 10 ml (marcas de graduação pretas) com um adaptador. Uma seringa oral cheia (10 ml) corresponde a 100 mg de lacosamida. O volume mínimo extraível é de 1 ml, o que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir da marca de graduação de 1 ml, cada incremento corresponde a 0,25 ml, o que corresponde a 2,5 mg de lacosamida.

O médico deve instruir o doente sobre o dispositivo de medida apropriado a utilizar.

Se a dose necessária estiver entre 10 mg (1 ml) e 100 mg (10 ml), deve ser utilizada a seringa oral de 10 ml.

Se a dose necessária estiver entre 100 mg (10 ml) e 200 mg (20 ml), deve ser utilizada a seringa oral de 10 ml duas vezes.

Se a dose necessária for superior a 200 mg (20 ml), deve ser utilizado o copo-medida de 30 ml.

A dose deve ser arredondada para a marca de graduação mais próxima.

As instruções de utilização são fornecidas no folheto informativo.

### **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 clínicos 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 clínicos 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.

### Excipientes

#### *Excipientes que podem causar intolerância*

Vimpat xarope contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Vimpat xarope contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. O sorbitol pode provocar desconforto gastrointestinal e ter um efeito laxativo ligeiro.

Vimpat xarope contém aspartame (E951), uma fonte de fenilalanina, que pode ser perigosa para pessoas com fenilcetonúria. Não estão disponíveis dados não clínicos nem clínicos para avaliar a utilização do aspartame em bebés com menos de 12 semanas de idade.

Vimpat xarope contém propilenoglicol (E1520).

#### *Conteúdo de sódio*

Vimpat xarope contém 1,42 mg de sódio por ml, equivalente a 0,07% da ingestão diária máxima recomendada de 2 g de sódio para um adulto pela OMS.

#### *Conteúdo de potássio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por 60 ml, ou seja, é

praticamente “isento de potássio”.

#### 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 subgrupos 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 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 ou Erva de São João (*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.

##### Contracetivos orais

Num estudo de interação não ocorreram interações clinicamente significativas entre a lacosamida e os contracetivos 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**

##### Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem discutir o planeamento familiar e a contraceção com as mulheres com potencial para engravidar a tomar lacosamida (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, o uso de lacosamida deve ser cuidadosamente reavaliado.

##### 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

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja 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 de início parcial, 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 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 efeitos indesejáveis foi de 12,2% em doentes aleatorizados para lacosamida e 1,6% em doentes aleatorizados para placebo, em todos estes estudos clínicos 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 de início parcial. 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 linfático				Agranulocitose <sup>(1)</sup>
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento <sup>(1)</sup>	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>

Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional Insónia <sup>(1)</sup>	Agressividade Agitação <sup>(1)</sup> Humor eufórico <sup>(1)</sup> Perturbação psicótica <sup>(1)</sup> Tentativa de suicídio <sup>(1)</sup> Ideação suicida Alucinações <sup>(1)</sup>	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia	Síncope <sup>(2)</sup> Coordenação anómala Discinesia	Convulsão
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular <sup>(1,2)</sup> e bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilhação auricular <sup>(1,2)</sup> Flutter auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados <sup>(2)</sup> Aumento das enzimas hepáticas (> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticária <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólise epidérmica tóxica <sup>(1)</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		

Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de embriaguez		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda Laceração cutânea Contusão		

(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 ensaios 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 clínicos controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises de início parcial, 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 Vimpat 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 em estudos clínicos controlados por placebo (255 doentes com idade a partir de 1 mês até menos de 4 anos e 343 doentes com idade a partir de 4 anos até menos de 17 anos) e em estudos clínicos abertos (847 doentes com idade a partir de 1 mês e até idade igual ou

inferior a 18 anos) na terapêutica adjuvante em doentes pediátricos com crises de início parcial foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Uma vez que os dados disponíveis em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade são limitados, a lacosamida não se encontra indicada nesta faixa etária.

As reações adversas adicionais observadas na população pediátrica foram pirexia, nasofaringite, faringite, diminuição do apetite, comportamento anormal e letargia. Foi relatada sonolência com mais frequência na população pediátrica ( $\geq 1/10$ ) em comparação com a população adulta ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

### 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 semelhante ao observado 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **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: antiepiléticos, outros antiepiléticos. 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 de início parcial)

##### 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 estudo anterior, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo. Neste estudo 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 ensaios 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 de início parcial, foram desenhados para avaliar a eficácia e segurança da lacosamida, quando administrada concomitantemente com 1-3 medicamentos antiepiléticos, em doentes com crises de início parcial 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 de início parcial.

### População pediátrica

As crises de início parcial têm uma fisiopatologia e expressão clínica semelhantes nas crianças a partir de 2 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 2 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises de início parcial, esperando-se uma resposta semelhante desde que tenham sido estabelecidas as adaptações da dose pediátrica (ver secção 4.2), e a segurança tenha sido demonstrada (ver secção 4.8).

A eficácia suportada pelo princípio da extrapolação acima descrito foi confirmada através de um estudo clínico 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 1 até  $\leq 3$  medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises de início parcial 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 de início parcial 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 de início parcial 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 clínico 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  $\geq 4$  a  $< 12$  anos e 16 doentes no grupo etário dos  $\geq 12$  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		
Razão de risco	14,1	
IC de 95%	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. Vimpat comprimidos e solução oral 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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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 escassos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 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 de início parcial.

### **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 cardiopressora. 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 triglicéridos. 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 teratogénicos 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 sistémica 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 de peso corporal a níveis de exposição sistémica 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**

Glicerol (E422)  
Carmelose de sódio  
Sorbitol líquido (cristalizado) (E420)  
Polietilenoglicol 4000  
Cloreto de sódio  
Ácido cítrico anidro  
Acessulfamo de potássio (E950)  
Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219)  
Aroma de morango (contém propilenoglicol (E1520), maltol)  
Aromatizante (contém propilenoglicol (E1520), aspartame (E951), acessulfamo de potássio (E950), maltol, água desionizada)  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Após a primeira abertura: 6 meses.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não refrigerar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar de 200 ml, com fecho com rosca de polipropileno branco, um copo-medida de 30 ml e uma seringa para uso oral de 10 ml (com marcas de graduação pretas) com um adaptador. Um copo-medida de 30 ml cheio corresponde a 300 mg de lacosamida. O volume mínimo é de 5 ml, o que corresponde a 50 mg de lacosamida. A partir da marca de graduação de 5 ml, cada marca de graduação corresponde a 5 ml, o que corresponde a 50 mg de lacosamida (por exemplo duas marcas de graduação correspondem a 100 mg). Uma seringa para uso oral de 10 ml cheia corresponde a 100 mg de lacosamida. O volume mínimo extraível é de 1 ml, o que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir da marca de graduação de 1 ml, cada marca de graduação corresponde a 0,25 ml, o que corresponde a 2,5 mg de lacosamida.

### **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**

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

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

EU/1/08/470/018

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

Data da primeira autorização: 29 de agosto de 2008

Data da última renovação: 31 de julho de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vimpat 10 mg/ml solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução para perfusão contém 10 mg de lacosamida.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de solução para perfusão contém 200 mg de lacosamida.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de solução para perfusão contém 2,99 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução límpida, incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Vimpat é indicado como monoterapia no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 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

O médico deve prescrever a formulação e a dosagem mais adequadas de acordo com o peso e a dose. O tratamento com lacosamida pode ser iniciado tanto por administração oral (quer com comprimidos ou xarope) ou administração intravenosa (solução para perfusão). A solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível. A duração total do tratamento com lacosamidaintravenosa depende da recomendação do médico. Existe experiência com administração de duas perfusões diárias de lacosamida até 5 dias durante a realização de estudos clínicos em terapêutica adjuvante. A conversão da administração por via oral para via intravenosa e vice-versa pode ser feita diretamente, sem titulação. A dose diária total e a administração duas vezes por dia devem ser mantidas. Monitorizar continuamente os doentes com problemas de condução cardíacos conhecidos, sob tratamento com medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo PR ou com doença cardíaca grave (por exemplo, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca) quando a dose de lacosamida é superior a 400 mg/dia (ver Modo de administração e secção 4.4).

A lacosamida deve ser tomada duas vezes por dia (com um intervalo de aproximadamente 12 horas).

A tabela seguinte resume a posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade.

<b><u>Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos</u></b>		
<b>Dose inicial</b>	<b>Titulação (passos incrementais)</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia:</b> 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) ou 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)  <b>Terapêutica adjuvante:</b> 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	<b>Monoterapia:</b> até 300 mg duas vezes por dia (600 mg/dia)  <b>Terapêutica adjuvante:</b> até 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia)
<b>Dosagem inicial alternativa*</b> (se aplicável): Dose de carga única de 200 mg seguida de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)		
<small>*Uma dose de carga pode ser iniciada em doentes em situações em que o médico determine que a rápida obtenção da concentração plasmática de lacosamida em estado estacionário e do efeito terapêutico é justificada. Deve ser administrada sob supervisão médica com consideração do potencial de aumento da incidência de arritmia cardíaca grave e de reações adversas do sistema nervoso central (ver secção 4.8). A administração de uma dose de carga não foi estudada em condições agudas tais como o estado de mal epilético.</small>		

<b><u>Crianças a partir de 2 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg</u></b>		
<b>Dose inicial</b>	<b>Titulação (passos incrementais)</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia e Terapêutica adjuvante:</b> 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia)	1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) em intervalos semanais	<b>Monoterapia:</b> - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 10 kg a < 40 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 40 kg a < 50 kg
		<b>Terapêutica adjuvante:</b> - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 10 kg a < 20 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 20 kg a < 30 kg - até 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia) em doentes $\geq$ 30 kg a < 50 kg

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

##### *Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/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 200 mg duas vezes por dia (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 de início parcial ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia), após uma semana.

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

*Crianças a partir de 2 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg*

A dose é determinada com base no peso corporal.

*Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)*

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia), após uma semana.

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 40 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 40 e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia).

As tabelas abaixo fornecem exemplos de volumes de solução para perfusão por administração, consoante a dose prescrita e o peso corporal. Deve calcular-se o volume preciso de solução para perfusão de acordo com o peso corporal exato da criança.

Doses de monoterapia no tratamento de crises de início parcial **administrar duas vezes por dia** para crianças a partir de 2 anos de idade com **peso de 10 kg a inferior a 40 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose máxima recomendada
Peso	Volume administrado					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Doses de monoterapia no tratamento de crises de início parcial **administrar duas vezes por dia** para crianças e adolescentes com **peso de 40 kg a inferior a 50 kg<sup>(1)</sup>**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose máxima recomendada
Peso	Volume administrado				
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

<sup>(1)</sup> A dosagem para adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

*Terapêutica adjuvante (no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas a partir dos 4 anos de idade ou no tratamento de crises de início parcial a partir de 2 anos de idade)*

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg duas vezes por dia (2mg/kg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg/dia), após uma semana. Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser gradualmente ajustada até ser obtida a resposta ideal. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Devido a uma maior depuração em relação aos adultos, em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 20 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 20 e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) e em crianças com peso entre 30 e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia), embora em estudos abertos (ver secções 4.8 e 5.2), uma dose até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) tenha sido utilizada por um pequeno número de crianças deste último grupo.

As tabelas abaixo fornecem exemplos de volumes de solução para perfusão por administração, consoante a dose prescrita e o peso corporal. Deve calcular-se o volume preciso de solução para perfusão de acordo com o peso corporal exato da criança.



Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir de 2 anos de idade com **peso de 10 kg a inferior a 20 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose máxima recomendada
Peso	Volume administrado					
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças e adolescentes com **peso de 20 kg a inferior a 30 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose máxima recomendada
Peso	Volume administrado				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças e adolescentes com **peso de 30 kg a inferior a 50 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Dose prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose máxima recomendada
Peso	Volume administrado			
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

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

Em adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos, 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 da 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*

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a dose seja diminuída de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para doentes com um peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para doentes com um peso corporal igual ou superior a 50 kg), para os doentes que tenham atingido uma dose de lacosamida  $\geq 6$  mg/kg/dia ou  $\geq 300$  mg/dia, respetivamente. Pode ser considerada uma descontinuação mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, caso tal seja considerado clinicamente necessário.

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 nos 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 indesejáveis no doente.

### População pediátrica

A lacosamida não é recomendada para utilização em crianças com idade inferior a 4 anos no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas e com idade inferior a 2 anos no tratamento de crises de início parcial, uma vez que existem dados limitados sobre a segurança e eficácia nestes grupos etários.

### *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.

### Modo de administração

A solução para perfusão deve ser administrada durante um período de 15 a 60 minutos, duas vezes por dia. Recomenda-se uma perfusão durante pelo menos 30 minutos para a administração > 200 mg por perfusão (isto é > 400 mg/dia).

Vimpat solução para perfusão pode ser administrada por via intravenosa sem diluição ou pode ser diluída com solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%) ou solução para perfusão de lactato de Ringer.

### **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 clínicos 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 clínicos 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.

### Excipientes

Este medicamento contém 59,8 mg de sódio por frasco, equivalente a 3% da ingestão diária máxima recomendada de 2 g de sódio para um adulto pela OMS.

### 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 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 sistêmica da lacosamida pode ser moderadamente reduzida por indutores enzimáticos fortes, como a rifampicina ou o hipericão ou Erva de São João (*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 sistêmica 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**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem discutir o planeamento familiar e a contraceção com mulheres com potencial para engravidar a tomar lacosamida (ver Gravidez).

Se uma mulher decidir engravidar, o uso de lacosamida deve ser cuidadosamente reavaliado.

#### 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

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja 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 de início parcial, 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 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 efeitos indesejáveis foi de 12,2% em doentes aleatorizados para lacosamida e 1,6% em doentes aleatorizados para placebo, em todos estes estudos clínicos 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 de início parcial. 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 linfático				Agranulocitose <sup>(1)</sup>
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento <sup>(1)</sup>	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional Insónia <sup>(1)</sup>	Agressividade Agitação <sup>(1)</sup> Humor eufórico <sup>(1)</sup> Perturbação psicótica <sup>(1)</sup> Tentativa de suicídio <sup>(1)</sup> Ideação suicida Alucinações <sup>(1)</sup>	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia	Síncope <sup>(2)</sup> Coordenação anómala Discinesia	Convulsão
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular <sup>(1,2)</sup> e bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilhação auricular <sup>(1,2)</sup> Flutter auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		

Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados <sup>(2)</sup> Aumento das enzimas hepáticas(> 2x ULN) <sup>(1)</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticária <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólise epidérmica tóxica <sup>(1)</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de embriaguez Dor ou desconforto no local de administração <sup>(4)</sup> Irritação <sup>(4)</sup>	Eritema <sup>(4)</sup>	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda Laceração cutânea Contusão		

<sup>(1)</sup> Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização.

<sup>(2)</sup> Ver Descrição das reações adversas selecionadas.

<sup>(3)</sup> Notificado em estudos de CTCPG.

<sup>(4)</sup> Reações adversas locais associadas à administração por via intravenosa.

#### 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 clínicos controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises de início parcial, 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 Vimpat 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 sistêmicos, 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 em estudos clínicos controlados por placebo (255 doentes com idade a partir de 1 mês até menos de 4 anos e 343 doentes com idade a partir de 4 anos até menos de 17 anos) e em estudos clínicos abertos (847 doentes com idade a partir de 1 mês e até idade igual ou inferior a 18 anos) na terapêutica adjuvante em doentes pediátricos com crises de início parcial foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Uma vez que os dados disponíveis em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade são limitados, a lacosamida não se encontra indicada nesta faixa etária.

As reações adversas adicionais observadas na população pediátrica foram pirexia, nasofaringite, faringite, diminuição do apetite, comportamento anormal e letargia. Foi relatada sonolência com mais frequência na população pediátrica ( $\geq 1/10$ ) em comparação com a população adulta ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

#### 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 semelhante ao observado 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 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 tônico-clônicas 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 várias 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: antiepiléticos, outros antiepiléticos. 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 de início parcial)

##### 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 estudo anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste estudo 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 de início parcial, foram desenhados para avaliar a eficácia e segurança da lacosamida, quando administrada concomitantemente com 1-3 medicamentos antiepiléticos, em doentes com crises de início parcial 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 de início parcial.

#### População pediátrica

As crises de início parcial têm uma fisiopatologia e expressão clínica semelhantes nas crianças a partir de 2 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 2 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises de início parcial, esperando-se uma resposta semelhante desde que tenham sido estabelecidas as adaptações da dose pediátrica (ver secção 4.2), e a segurança tenha sido demonstrada (ver secção 4.8).

A eficácia suportada pelo princípio da extrapolação acima descrito foi confirmada através de um estudo clínico 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 1 até  $\leq$  3 medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises de início parcial 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 de início parcial 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 de início parcial 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 clínico 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  $\geq 4$  a  $< 12$  anos e 16 doentes no grupo etário dos  $\geq 12$  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	
IC de 95%	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

Após administração intravenosa, a  $C_{max}$  é atingida no fim da perfusão. A concentração plasmática aumenta proporcionalmente à dose após a administração oral (100-800 mg) e intravenosa (50-300 mg).

### 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 de 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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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 escassos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 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 de início parcial.

## **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 teratogénicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o periparto, 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 sistémica 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 sistémica 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 sistémica abaixo da exposição clínica esperada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

água para injetáveis

cloreto de sódio

ácido clorídrico (para ajuste de pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

A estabilidade física e química foi demonstrada para períodos de 24 horas a temperaturas iguais ou inferiores a 25 °C, para o produto diluído nos diluentes mencionados em 6.6 e conservado em embalagens de vidro ou PVC.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 a 8 °C, exceto se a diluição ocorreu em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C.

Consultar as condições de conservação após diluição do medicamento descritas na secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injetáveis, incolores, de vidro (tipo I), com rolha de clorobutilo selado com fluoropolímero.

Embalagens de 1x20 ml e 5x20 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não utilizar se a solução apresentar partículas ou descoloração.

Este medicamento é para uso único e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Verificou-se que Vimpat solução para perfusão é física e quimicamente estável, quando misturado com os seguintes diluentes, durante um mínimo de 24 horas e conservado em embalagens de vidro ou PVC, à temperatura ambiente controlada até 25 °C.

Diluentes:

Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)

Solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)

Solução injetável de lactato de Ringer.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/08/470/016-017

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

Data da primeira autorização: 29 de agosto de 2008

Data da última renovação: 31 de julho de 2013

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.