

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 parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

A lacosamida pode ser tomada com ou sem alimentos.

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

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

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

	Monoterapia	Terapêutica adjuvante
Dose inicial	100 mg/dia ou 200 mg/dia	100 mg/dia
Dose de carga única (se aplicável)	200 mg	200 mg
Titulação (passos incrementais)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais
Dose máxima recomendada	até 600 mg/dia	até 400 mg/dia

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 300 mg duas vezes ao dia (600 mg/dia).

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

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

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

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

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

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

Descontinuação

De acordo com a prática clínica corrente, caso seja necessário suspender o tratamento com lacosamida, recomenda-se que esta seja retirada de forma gradual (ex.: reduzir a dose diária em 200 mg/sem). Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

É recomendada uma dose máxima de 300 mg/dia em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A titulação da dose deve ser efetuada com precaução, considerando a existência de compromisso renal. Em adolescentes e adultos com peso igual ou superior a 50 kg, pode ser considerada uma dose de carga de 200 mg mas deve ser realizada uma titulação adicional e cuidada da dose (> 200 mg diários). Com base nos dados obtidos em adultos, nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado deve ser aplicada uma redução de 25% da dose máxima. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). A lacosamida apenas deve ser administrada a doentes adultos e pediátricos com insuficiência hepática grave quando se espera que os benefícios terapêuticos esperados superem o potencial risco. Pode ser necessário ajustar a dose enquanto se observa cuidadosamente a atividade da

doença e potenciais efeitos secundários no doente.

População pediátrica

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

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

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

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

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

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

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

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

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

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

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

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada em 2 mg/kg/dia a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Nas crianças com peso inferior a 20 kg, devido a uma maior depuração em comparação com os adultos, recomenda-se uma dose máxima de até 12 mg/kg/dia. Nas crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 10 mg/kg/dia, e nas crianças com peso igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 8 mg/kg/dia, embora em ensaios abertos (ver secções 4.8 e 5.2), tivesse sido utilizada uma dose de até 12 mg/kg/dia num pequeno número destas crianças.

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

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

Dose máxima recomendada em doentes ≥ 30 kg a < 50 kg	até 8 mg/kg/dia
--	-----------------

Dose de carga

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

Crianças com menos de 4 anos de idade

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicida

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

Ritmo e condução cardíaca

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

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

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

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

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

Tonturas

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

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

Foram notificados casos de novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas em doentes adultos e pediátricos com crises tónico-clónicas primárias generalizadas (CTCPG), em particular durante a titulação. Em doentes com mais do que um tipo de crise, o benefício observado do controlo de um tipo de crise deve ser ponderado frente a qualquer agravamento observado 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, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D6 e CYP 2E1 não são inibidos pela lacosamida, nas concentrações plasmáticas observadas durante os estudos clínicos. Um estudo *in vitro* indicou que a lacosamida não é transportada por glicoproteína-P no intestino. Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil.

Dados *in vivo*

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

O omeprazol, inibidor do CYP2C19, (40 mg uma vez por dia) não originou um aumento clinicamente significativo da exposição da lacosamida. Deste modo, é pouco provável que inibidores moderados do CYP2C19 afetem numa extensão clinicamente relevante a exposição sistémica à lacosamida. É recomendada precaução no tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP2C9 (ex. fluconazol) e CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, ritonavir, claritromicina), o que pode originar um aumento da exposição sistémica à lacosamida. Tais interações não foram estabelecidas *in vivo* mas foram possivelmente baseadas nos dados *in vitro*.

A exposição sistémica da lacosamida pode ser moderadamente reduzida por indutores enzimáticos

fortes, como a rifampicina ou o hipericão (*Hypericum perforatum*), pelo que o início e fim de tratamento com estes indutores devam ser efetuados com precaução.

Medicamentos antiepiléticos

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

Contraceptivos orais

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

Outros

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi observado que na descendência de mulheres com epilepsia, tratadas, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à prevalência observada na população em geral (aproximadamente 3%). Na população tratada, foi observado um aumento das malformações associado à politerapia, no entanto, a extensão de responsabilidade atribuída ao tratamento e/ou doença não foi elucidativa.

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

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

o tratamento com lacosamida.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A lacosamida tem uma influência ligeira a moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento com lacosamida foi associado a tonturas e visão turva.

Assim sendo, os doentes deverão ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas potencialmente perigosas antes de estarem familiarizados com os efeitos da lacosamida na sua capacidade para desempenhar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de estudos clínicos efetuados contra placebo em terapêuticas adjuvantes, em 1308 doentes com crises parciais, foi notificada pelo menos 1 reação adversa, num total de 61,9% de doentes aleatorizados para lacosamida e 35,2% de doentes aleatorizados para placebo. Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente ($\geq 10\%$) no tratamento com lacosamida foram tonturas, cefaleias, náuseas e diplopia. São geralmente de intensidade ligeira a moderada. Alguns dos efeitos notificados eram relacionados com a dose, podendo ser minimizados com a redução da mesma. A incidência e a gravidade de efeitos indesejáveis associados ao sistema nervoso central (SNC) e gastrointestinal (GI) geralmente decresceram ao longo do tempo.

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

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

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

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

Tabela com lista de reações adversas

A tabela seguinte apresenta as frequências das reações adversas notificadas durante os estudos clínicos e na experiência de pós-comercialização. As frequências definem-se em muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecidos (a frequência

não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático				Agranulocitose ⁽¹⁾
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento ⁽¹⁾	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ^(1,2)
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional Insónia ⁽¹⁾	Agressividade Agitação ⁽¹⁾ Humor eufórico ⁽¹⁾ Perturbação psicótica ⁽¹⁾ Tentativa de suicídio ⁽¹⁾ Ideação suicida Alucinações ⁽¹⁾	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas ⁽³⁾ Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia	Síncope ⁽²⁾ Coordenação anómala	Convulsão
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular ^(1,2) e bradicardia ^(1,2) Fibrilhação auricular ^(1,2) <i>Flutter</i> auricular ^(1,2)	Taquiarritmia ventricular ⁽¹⁾
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		

Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados ⁽²⁾ Aumento das enzimas hepáticas(> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticária ⁽¹⁾	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necrólise epidérmica tóxica ⁽¹⁾
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade 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 controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a $\geq 3x$ ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes

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

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

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

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 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 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 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 parciais)

População adulta

Monoterapia

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

As taxas estimadas para 6 meses de ausência de crises foram 89,8% para doentes tratados com

lacosamida e 91,1% para doentes tratados com carbamazepina CR utilizando o método de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. A diferença absoluta ajustada entre tratamentos foi -1,3% (95% CI: -5,5; 2,8). As taxas estimadas para 12 meses de ausência de crises de Kaplan-Meier foram 77,8% para os doentes tratados com lacosamida e 82,7% para doentes tratados com carbamazepina CR. As taxas de 6 meses de ausência de crises em doentes idosos com idade igual ou superior a 65 anos (62 doentes com lacosamida, 57 doentes com carbamazepina CR) foram semelhantes entre ambos os grupos de tratamento. As taxas foram igualmente semelhantes às observadas para a população em geral. Em doentes idosos, a dose de manutenção de lacosamida foi de 200 mg/dia em 55 doentes (88,7%), 400 mg/dia em 6 doentes (9,7%) e a dose foi aumentada acima de 400 mg/dia em 1 doente (1,6%). No need to change

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num ensaio clínico anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1). Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

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

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

População pediátrica

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

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

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

Os participantes teriam de atingir a dose alvo mínima para a sua categoria de peso corporal nos últimos 3 dias de período de titulação para serem elegíveis a entrar no período de manutenção de 10 semanas. Os participantes deveriam permanecer numa dose estável de lacosamida durante o período de manutenção ou seriam retirados e inseridos no período de diminuição com ocultação. Foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p=0,0003$) e clinicamente relevante na frequência de crises parciais por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção entre o grupo de lacosamida e o grupo do placebo. A redução em percentagem acima do placebo com base na análise de covariância foi de 31,72% (95% IC: 16,342; 44,277).

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

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

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

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

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

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

Nota: para o grupo da lacosamida, a mediana do tempo até à segunda CTC PG não pôde ser estimada pelos métodos de Kaplan-Meier porque > 50% dos doentes não tiveram uma segunda CTC PG 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 dados de concentração plasmática, obtidos através de um estudo aleatorizado controlado por placebo e três estudos abertos em 414 crianças com epilepsia, com idades compreendidas entre os seis meses e os 17 anos. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, com um máximo de 600 mg/dia para crianças com peso igual ou superior a 50 kg. A depuração plasmática típica foi estimada em 1,04 l/h, 1,32 l/h e 1,86 l/h para crianças com peso de 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,92 l/h. A análise farmacocinética populacional utilizando amostras farmacocinéticas escassas do estudo de CTCPG revelou uma exposição semelhante em doentes com CTCPG e em doentes com crises parciais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Um estudo de segurança farmacológico com administração intravenosa de lacosamida em cães anestesiados revelou aumentos transitórios no intervalo PR, na duração do complexo QRS e redução da pressão arterial, provavelmente devidos à ação 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 triglicérides. Não foi observada qualquer outra alteração histopatológica, além da hipertrofia dos hepatócitos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, em roedores e coelhos, não foram observados efeitos teratogênicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o 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 sistêmica semelhantes aos esperados durante a exposição clínica. Os dados sobre o potencial embriofetotóxico e teratogênico da lacosamida são insuficientes uma vez que não foi possível testar níveis mais elevados de exposição em animais, devido à toxicidade materna.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo

celulose microcristalina
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 comprimido 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 comprimido revestido 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 comprimido revestido 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 comprimido revestido 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 parciais com ou sem generalização

secundária em adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com peso igual ou superior a 50 Kg e em adultos com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com peso igual ou superior a 50 kg e em adultos com epilepsia;
- no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas em adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com peso igual ou superior a 50 kg e em adultos com epilepsia generalizada idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 300 mg duas vezes ao dia (600 mg/dia).

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

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

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

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

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.

Durante a segunda semana, o doente toma Vimpat comprimidos 100 mg, duas vezes por dia.

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

Descontinuação

De acordo com a prática clínica corrente, caso seja necessário suspender o tratamento com lacosamida, recomenda-se que esta seja retirada de forma gradual (ex.: reduzir a dose diária em 200 mg/semana). Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

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

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal ligeiro a moderado (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 ≤ 30 ml/min) ou com insuficiência renal terminal. Nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso renal grave (CLcr ≤ 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 secundários 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 dos 4 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 4 anos de idade

A segurança e a eficácia da lacosamida em crianças com menos de 4 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 aleatorizados de medicamentos antiepiléticos controlados com placebo mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo que explica este risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco associado à lacosamida. Assim, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico caso surjam sinais de ideação e comportamento suicidas (ver secção 4.8).

Ritmo e condução cardíaca

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

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

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

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

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

Tonturas

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

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

Foram notificados casos de novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas em doentes adultos e pediátricos com crises tónico-clónicas primárias generalizadas (CTCPG), em particular

durante a titulação. Em doentes com mais do que um tipo de crise, o benefício observado do controlo de um tipo de crise deve ser ponderado frente a qualquer agravamento observado 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

Gravidez

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

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi observado que na descendência de mulheres com epilepsia, tratadas, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à prevalência observada na população em geral (aproximadamente 3%). Na população tratada, foi observado um aumento das malformações associado à politerapia, no entanto, a extensão de responsabilidade atribuída ao tratamento e/ou doença não foi elucidativa.

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A lacosamida tem uma influência ligeira a moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento com lacosamida foi associado a tonturas e visão turva.

Assim sendo, os doentes deverão ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas potencialmente perigosas antes de estarem familiarizados com os efeitos da lacosamida na sua capacidade para desempenhar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de estudos clínicos efetuados contra placebo em terapêuticas adjuvantes, em 1308 doentes com crises parciais, foi notificada pelo menos 1 reação adversa, num total de 61,9% de doentes aleatorizados para lacosamida e 35,2% de doentes aleatorizados para placebo. Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente ($\geq 10\%$) no tratamento com lacosamida foram tonturas, cefaleias, náuseas e diplopia. São geralmente de intensidade ligeira a moderada. Alguns dos efeitos notificados eram relacionados com a dose, podendo ser minimizados com a redução da mesma. A incidência e a gravidade de efeitos indesejáveis associados ao sistema nervoso central (SNC) e gastrointestinal (GI) geralmente decresceram ao longo do tempo.

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

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

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

Tabela com lista de reações adversas

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

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático				Agranulocitose ⁽¹⁾
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento ⁽¹⁾	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ^(1,2)

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade 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 controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a $\geq 3x$ ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes a tomar 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 num ensaio controlado por placebo (ver detalhes do ensaio na secção 5.1) e ensaios abertos (n=408), de terapêutica adjuvante em crianças com idade igual ou superior a 4 anos de idade com crises parciais foi consistente com o perfil de segurança observado em

adultos apesar da frequência de algumas reações adversas (sonolência, vômitos e convulsões) ter aumentado e terem sido notificadas reações adversas adicionais (nasofaringite, pirexia, faringite, diminuição do apetite, letargia e comportamento anormal) em alguns doentes pediátricos: nasofaringite (15,7%), vômitos (14,7%), sonolência (14,0%), tonturas (13,5%), pirexia (13,0%), convulsões (7,8%), diminuição do apetite (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e comportamento anormal (1,7%).

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

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

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 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 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 parciais)

População adulta

Monoterapia

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

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

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

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num ensaio clínico anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1). Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

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

População pediátrica

As crises parciais têm uma expressão clínica semelhante nas crianças a partir dos 4 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 4 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises parciais, esperando-se uma resposta semelhante 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 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 ≤ 3 medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises parciais durante 4 semanas antes da seleção, com uma fase livre de crises não superior a 21 dias no período de 8 semanas antes de entrar no período de situação basal, foram aleatorizados para receber placebo (n=172) ou lacosamida (n=171).

A posologia foi iniciada numa dose de 2 mg/kg/dia em participantes com um peso inferior a 50 kg, ou 100 mg/dia em participantes com peso de 50 kg ou superior em 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 parciais por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção entre o grupo de lacosamida e o grupo do placebo. A redução em percentagem acima do placebo com base na análise de covariância foi de 31,72% (95% IC: 16,342; 44,277).

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

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

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

A eficácia da lacosamida como terapêutica adjuvante em doentes com idade igual ou superior a 4 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática com crises tónico-clónicas primárias generalizadas (CTCPG) foi estabelecida num estudo multicêntrico, com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, de grupos paralelos com 24 semanas de duração. O estudo consistiu num período basal histórico de 12 semanas, um período basal prospetivo de 4 semanas e um período de tratamento de 24 semanas (que incluiu um período de titulação de 6 semanas e um período de manutenção de

18 semanas). Os doentes elegíveis a tomar uma dose estável de 1 a 3 antiepiléticos com, pelo menos, 3 CTCPG documentadas durante o período basal combinado de 16 semanas, foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receber lacosamida ou placebo (doentes no conjunto de análise completo: lacosamida n=118, placebo n=121; destes, 8 doentes no grupo etário dos ≥ 4 a < 12 anos e 16 doentes no grupo etário dos ≥ 12 a < 18 anos foram tratados com LCM e 9 e 16 doentes, respetivamente, com placebo).

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

Variável da eficácia Parâmetro	Placebo N=121	Lacosamida N=118
Tempo até à segunda CTCPG		
Mediana (dias)	77,0	-
IC de 95%	49,0; 128,0	-
Lacosamida – Placebo		
Razão de risco	0,540	
IC de 95%	0,377; 0,774	
Valor p	< 0,001	
Ausência de crises		
Estimativa de Kaplan-Meier estratificada (%)	17,2	31,3
IC de 95%	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamida – Placebo		
IC de 95%	14,1	
Valor p	3,2; 25,1	
	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_{nom}). O aumento de exposição dever-se-á parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não-renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

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

Neste estudo, a depuração renal da lacosamida foi ligeiramente reduzida em idosos. Não se considera necessária uma redução de dose, salvo se indicada em casos de função renal comprometida (ver secção 4.2).

População pediátrica

O perfil farmacocinético da lacosamida foi determinado numa análise farmacocinética populacional utilizando dados de concentração plasmática, obtidos através de um estudo aleatorizado controlado por placebo e três estudos abertos em 414 crianças com epilepsia, com idades compreendidas entre os seis meses e os 17 anos. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, com um máximo de 600 mg/dia para crianças com peso igual ou superior a 50 kg. A depuração plasmática típica foi estimada em 1,04 l/h, 1,32 l/h e 1,86 l/h para crianças com peso de 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,92 l/h.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Um estudo de segurança farmacológico com administração intravenosa de lacosamida em cães anestesiados revelou aumentos transitórios no intervalo PR, na duração do complexo QRS e redução da pressão arterial, provavelmente devidos à ação cardiodepressora. Estas alterações transitórias começaram no mesmo intervalo de concentrações verificado após a administração da dose máxima recomendada. Para doses intravenosas de 15-60 mg/kg, em cães anestesiados e macacos *Cynomolgus*, foi observado atraso da condução auricular e ventricular, bloqueio auriculoventricular e dissociação auriculoventricular.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações hepáticas ligeiras em ratos, com início a níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento de peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e 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 parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

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

	Monoterapia	Terapêutica adjuvante
Dose inicial	100 mg/dia ou 200 mg/dia	100 mg/dia
Dose de carga única (se aplicável)	200 mg	200 mg
Titulação (passos incrementais)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais
Dose máxima recomendada	até 600 mg/dia	até 400 mg/dia

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 300 mg duas vezes ao dia (600 mg/dia).

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

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

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

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

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

O tratamento com lacosamida pode também ser iniciado com uma dose de carga única de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas mais tarde, de uma dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) como terapêutica de manutenção. Devem ser instituídos ajustes de dose subsequentes de acordo com a resposta clínica e 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

De acordo com a prática clínica corrente, caso seja necessário suspender o tratamento com lacosamida, recomenda-se que este seja retirado de forma gradual (ex.: reduzir a dose diária em 200 mg/semana). Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

É recomendada uma dose máxima de 300 mg/dia em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro a moderado.

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

População pediátrica

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

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

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

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

A dose é determinada com base no peso corporal. Por conseguinte, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com o xarope, mudando-se depois para os comprimidos, se desejado. Ao prescrever o xarope, a dose deve ser expressa em volume (ml) e não em peso (mg).

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada

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

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

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

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.

Doses de monoterapia **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade com **peso inferior a 40 kg**⁽¹⁾;

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope.

Doses de monoterapia **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com **peso igual ou superior a 40 kg e inferior a 50 kg**^{(1) (2)};

Peso	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
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope.

⁽²⁾ A dosagem para adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

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

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

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada em 2 mg/kg/dia a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Nas crianças com peso inferior a 20 kg, devido a uma maior depuração em comparação com os adultos, recomenda-se uma dose máxima de até 12 mg/kg/dia. Nas crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 10 mg/kg/dia, e nas crianças com peso igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 8 mg/kg/dia, embora em ensaios abertos (ver secções 4.8 e 5.2), tivesse sido utilizada uma dose de até 12 mg/kg/dia num pequeno número destas crianças.

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

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

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.

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade com **peso inferior a 20 kg**⁽¹⁾:

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope.

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com **peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg**⁽¹⁾:

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope.

Doses de terapêutica adjuvante a tomar duas vezes por dia para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com peso igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg⁽¹⁾:

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope.

Dose de carga

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

Crianças com menos de 4 anos de idade

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

Modo de administração

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 com marcas de graduação (para doentes com peso igual ou superior a 50 kg) e com uma seringa para uso oral com um adaptador (para doentes com peso inferior a 50 kg).

Copo-medida (para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos)

Cada marca de graduação (5 ml) do copo-medida corresponde a 50 mg de lacosamida.

Seringa doseadora para uso oral (10 ml graduados a cada 0,25 ml) com um adaptador (para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg)

Uma seringa para uso 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 graduação corresponde a 0,25 ml, o que corresponde a 2,5 mg de lacosamida.

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 aleatorizados de medicamentos antiepiléticos controlados com placebo mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo que explica este risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco associado à lacosamida. Assim, os

doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico caso surjam sinais de ideação e comportamento suicidas (ver secção 4.8).

Ritmo e condução cardíaca

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

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

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

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

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

Tonturas

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

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

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

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.

Vimpat xarope contém propileno glicol (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.

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.

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

Gravidez

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

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi observado que na descendência de mulheres com epilepsia, tratadas, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à prevalência observada na população em geral (aproximadamente 3%). Na população tratada, foi observado um aumento das malformações associado à politerapia, no entanto, a extensão de responsabilidade atribuída ao tratamento e/ou doença não foi elucidativa.

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A lacosamida tem uma influência ligeira a moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento com lacosamida foi associado a tonturas e visão turva.

Assim sendo, os doentes deverão ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas potencialmente perigosas antes de estarem familiarizados com os efeitos da lacosamida na sua capacidade para desempenhar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de estudos clínicos efetuados contra placebo em terapêuticas adjuvantes, em 1308 doentes com crises parciais, foi notificada pelo menos 1 reação adversa, num total de 61,9% de doentes aleatorizados para lacosamida e 35,2% de doentes aleatorizados para placebo. Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente ($\geq 10\%$) no tratamento com lacosamida foram tonturas, cefaleias, náuseas e diplopia. São geralmente de intensidade ligeira a moderada. Alguns dos efeitos notificados eram relacionados com a dose, podendo ser minimizados com a redução da mesma. A incidência e 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 ensaios controlados. A reação adversa mais frequente, associada à interrupção do tratamento com lacosamida foram as tonturas.

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

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

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

Tabela com lista de reações adversas

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

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático				Agranulocitose ⁽¹⁾
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento ⁽¹⁾	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ^(1,2)

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade 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 controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a $\geq 3x$ ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes a tomar 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 num ensaio controlado por placebo (ver detalhes do ensaio na secção 5.1) e ensaios abertos (n=408), de terapêutica adjuvante em crianças com idade igual ou superior a 4 anos de idade com crises parciais foi consistente com o perfil de segurança observado em

adultos apesar da frequência de algumas reações adversas (sonolência, vômitos e convulsões) ter aumentado e terem sido notificadas reações adversas adicionais (nasofaringite, pirexia, faringite, diminuição do apetite, letargia e comportamento anormal) em alguns doentes pediátricos: nasofaringite (15,7%), vômitos (14,7%), sonolência (14,0%), tonturas (13,5%), pirexia (13,0%), convulsões (7,8%), diminuição do apetite (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e comportamento anormal (1,7%).

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

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

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 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 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 parciais)

População adulta

Monoterapia

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

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

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

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num ensaio clínico anterior, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1). Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

A eficácia da lacosamida como terapêutica adjuvante nas doses recomendadas (200 mg/dia, 400 mg/dia) foi estabelecida em 3 estudos multicêntricos, aleatorizados, controlados com placebo com duração de 12 semanas. A lacosamida na dose de 600 mg/dia também revelou ser eficaz como terapêutica adjuvante em estudos 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 parciais, foram desenhados para avaliar a eficácia e segurança da lacosamida, quando administrada concomitantemente com 1-3 medicamentos antiepiléticos, em doentes com crises parciais não controladas, com ou sem generalização secundária. A proporção de doentes com uma redução de 50% na frequência de crises foi de 23%, 34% e 40% para placebo, lacosamida 200 mg/dia e lacosamida 400 mg/dia, respetivamente.

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

População pediátrica

As crises parciais têm uma expressão clínica semelhante nas crianças a partir dos 4 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 4 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises parciais, esperando-se uma resposta semelhante 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 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 ≤ 3 medicamentos antiepiléticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises parciais durante 4 semanas antes da seleção, com uma fase livre de crises não superior a 21 dias no período de 8 semanas antes de entrar no período de situação basal, foram aleatorizados para receber placebo (n=172) ou lacosamida (n=171).

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

Os participantes teriam de atingir a dose alvo mínima para a sua categoria de peso corporal nos últimos 3 dias de período de titulação para serem elegíveis a entrar no período de manutenção de 10 semanas. Os participantes deveriam permanecer numa dose estável de lacosamida durante o período de manutenção ou seriam retirados e inseridos no período de diminuição com ocultação. Foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p=0,0003$) e clinicamente relevante na frequência de crises parciais por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção entre o grupo de lacosamida e o grupo do placebo. A redução em percentagem acima do placebo com base na análise de covariância foi de 31,72% (95% IC: 16,342; 44,277).

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

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

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

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

Variável da eficácia Parâmetro	Placebo N=121	Lacosamida N=118
Tempo até à segunda CTCPG		
Mediana (dias)	77,0	-
IC de 95%	49,0; 128,0	-
Lacosamida – Placebo		
Razão de risco	0,540	
IC de 95%	0,377; 0,774	
Valor p	< 0,001	
Ausência de crises		
Estimativa de Kaplan-Meier estratificada (%)	17,2	31,3
IC de 95%	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamida – Placebo		
	14,1	
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 deve-se à parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não-renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

Num estudo em idosos, incluindo 4 doentes, homens e mulheres, > 75 anos de idade, a AUC registada foi aumentada em 30% e 50% face a homens mais novos, respetivamente. Este resultado deve-se parcialmente à baixa massa corporal. A diferença de massa corporal normalizada é de 26 e 23%, respetivamente. Foi também observada uma variabilidade aumentada na exposição. Neste estudo, a depuração renal da lacosamida foi ligeiramente reduzida em idosos. Não se considera necessária uma redução de dose, salvo se indicada em casos de função renal comprometida (ver secção 4.2).

População pediátrica

O perfil farmacocinético da lacosamida foi determinado numa análise farmacocinética populacional utilizando dados de concentração plasmática, obtidos através de um estudo aleatorizado controlado por placebo e três estudos abertos em 414 crianças com epilepsia, com idades compreendidas entre os seis meses e os 17 anos. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, com um máximo de 600 mg/dia para crianças com peso igual ou superior a 50 kg. A depuração plasmática típica foi estimada em 1,04 l/h, 1,32 l/h e 1,86 l/h para crianças com peso de 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,92 l/h. A análise farmacocinética populacional utilizando amostras farmacocinéticas escassas do estudo de CTCPG revelou uma exposição semelhante em doentes com CTCPG e em doentes com crises parciais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Um estudo de segurança farmacológico com administração intravenosa de lacosamida em cães anestesiados revelou aumentos transitórios no intervalo PR, na duração do complexo QRS e redução da pressão arterial, provavelmente devidos à ação 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 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: 2 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 e uma seringa para uso oral com um adaptador.
Cada marca de graduação (5 ml) do copo-medida de 30 ml 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 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 parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia.

Vimpat é indicado como terapêutica adjuvante:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com lacosamida pode ser iniciado tanto por via oral como intravenosa. Vimpat solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível. A duração total do tratamento com lacosamida intravenosa 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 (normalmente uma vez durante a manhã e outra vez à noite).

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

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

	Monoterapia	Terapêutica adjuvante
Dose inicial	100 mg/dia ou 200 mg/dia	100 mg/dia
Dose de carga única (se aplicável)	200 mg	200 mg
Titulação (passos incrementais)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais
Dose máxima recomendada	até 600 mg/dia	até 400 mg/dia

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser ainda aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 300 mg duas vezes ao dia (600 mg/dia).

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

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

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

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

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

O tratamento com lacosamida pode também ser iniciado com uma dose de carga única de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas mais tarde, de uma dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) como terapêutica de manutenção. Devem ser instituídos ajustes de dose subsequentes de acordo com a resposta clínica e 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

De acordo com a prática clínica corrente, caso seja necessário suspender o tratamento com lacosamida, recomenda-se que esta seja retirada de forma gradual (ex.: reduzir a dose diária em 200 mg/semana). Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

Não é necessária redução de dose em doentes idosos. Deve ser tida em conta a redução da depuração renal associada à idade com aumento dos níveis AUC, em doentes idosos (ver parágrafo “Compromisso renal” em seguida e secção 5.2). Os dados clínicos para a utilização de lacosamida em

doentes idosos com epilepsia, em particular de doses superiores a 400 mg/dia, são limitados (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

É recomendada uma dose máxima de 300 mg/dia em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e 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 secundários no doente.

População pediátrica

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

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

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

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

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

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

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

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

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 a **tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade com **peso inferior a 40 kg**⁽¹⁾;

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope. Vimpat 10 mg/ml solução para perfusão é uma alternativa para os doentes quando a administração oral não é temporariamente possível.

Doses de monoterapia a **tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com **peso igual ou superior a 40 kg e inferior a 50 kg**⁽¹⁾⁽²⁾:

Peso	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
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope. Vimpat 10 mg/ml solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

⁽²⁾ A dosagem para adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

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

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

Dependendo da resposta e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada em 2 mg/kg/dia a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até ser obtida a resposta ideal. Nas crianças com peso inferior a 20 kg, devido a uma maior depuração em comparação com os adultos, recomenda-se uma dose máxima de até 12 mg/kg/dia. Nas crianças com peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 10 mg/kg/dia, e nas crianças com peso igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 8 mg/kg/dia, embora em ensaios abertos (ver secções 4.8 e 5.2), tivesse sido utilizada uma dose de até 12 mg/kg/dia num pequeno número destas crianças.

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

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

As tabelas abaixo fornecem uma orientação relativamente ao volume 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 dos 4 anos de idade com **peso inferior a 20 kg**⁽¹⁾;

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope. Vimpat 10 mg/ml solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com **peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg**⁽¹⁾:

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope. Vimpat 10 mg/ml solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

Doses de terapêutica adjuvante **a tomar duas vezes por dia** para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com **peso igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg**⁽¹⁾:

Peso	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
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)

⁽¹⁾ Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Vimpat 10 mg/ml xarope. Vimpat 10 mg/ml solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

Dose de carga

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

Crianças com menos de 4 anos de idade

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

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

Ritmo e condução cardíaca

Foi observado prolongamento do intervalo PR relacionado com a dose em ensaios clínicos com a lacosamida. A lacosamida deve ser utilizada com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas subjacentes, tais como doentes com problemas de condução cardíaca conhecidos ou doença cardíaca grave (por ex., isquemia/enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença cardíaca estrutural ou

patologias cardíacas dos canais de sódio), ou doentes tratados com medicamentos que afetem a condução cardíaca, incluindo antiarrítmicos e medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio (ver secção 4.5), assim como em doentes idosos.

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

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

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

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

Tonturas

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

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

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

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 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 contraceptivos orais etinilestradiol e levonorgestrel. As concentrações de progesterona não foram afetadas com a administração concomitante dos dois medicamentos.

Outros

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Para todos os medicamentos antiepiléticos, foi observado que na descendência de mulheres com epilepsia, tratadas, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à prevalência observada na população em geral (aproximadamente 3%). Na população tratada, foi observado um aumento das malformações associado à politerapia, no entanto, a extensão de responsabilidade atribuída ao

tratamento e/ou doença não foi elucidativa.

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A lacosamida tem uma influência ligeira a moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O tratamento com lacosamida foi associado a tonturas e visão turva.

Assim sendo, os doentes deverão ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas potencialmente perigosas antes de estarem familiarizados com os efeitos da lacosamida na sua capacidade para desempenhar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na análise de estudos clínicos efetuados contra placebo em terapêuticas adjuvantes, em 1308 doentes com crises parciais, foi notificada pelo menos 1 reação adversa, num total de 61,9% de doentes aleatorizados para lacosamida e 35,2% de doentes aleatorizados para placebo. Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente ($\geq 10\%$) no tratamento com lacosamida foram tonturas, cefaleias, náuseas e diplopia. São geralmente de intensidade ligeira a moderada. Alguns dos efeitos notificados eram relacionados com a dose, podendo ser minimizados com a redução da mesma. A incidência e 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 ensaios controlados. A reação adversa mais frequente, associada à interrupção do tratamento com lacosamida foram as tonturas.

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

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

taxa de descontinuação devido a reações adversas foi de 10,6% para doentes tratados com lacosamida e 15,6% para doentes tratados com carbamazepina CR.

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

Tabela com lista de reações adversas

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

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático				Agranulocitose ⁽¹⁾
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento ⁽¹⁾	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ^(1,2)
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Estado confusional Insónia ⁽¹⁾	Agressividade Agitação ⁽¹⁾ Humor eufórico ⁽¹⁾ Perturbação psicótica ⁽¹⁾ Tentativa de suicídio ⁽¹⁾ Ideação suicida Alucinações ⁽¹⁾	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Crises mioclónicas ⁽³⁾ Ataxia Perturbações no equilíbrio Perturbações da memória Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção	Síncope ⁽²⁾ Coordenação anómala	Convulsão

		Parestesia		
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculoventricular ^(1,2) e bradicardia ^(1,2) Fibrilhação auricular ^(1,2) Flutter auricular ^(1,2)	Taquiarritmia ventricular ⁽¹⁾
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vômitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados ⁽²⁾ Aumento das enzimas hepáticas(> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticária ⁽¹⁾	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necrólise epidérmica tóxica ⁽¹⁾
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de embriaguez Dor ou desconforto no local de administração ⁽⁴⁾ Irritação ⁽⁴⁾	Eritema ⁽⁴⁾	
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.

⁽⁴⁾ 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 controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a $\geq 3x$ ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes a tomar 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 num ensaio controlado por placebo (ver detalhes do ensaio na secção 5.1) e ensaios abertos (n=408), de terapêutica adjuvante em crianças com idade igual ou superior a 4 anos de idade com crises parciais foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos apesar da frequência de algumas reações adversas (sonolência, vômitos e convulsões) ter aumentado e terem sido notificadas reações adversas adicionais (nasofaringite, pirexia, faringite, diminuição do apetite, letargia e comportamento anormal) em alguns doentes pediátricos: nasofaringite (15,7%), vômitos (14,7%), sonolência (14,0%), tonturas (13,5%), pirexia (13,0%), convulsões (7,8%), diminuição do apetite (5,9%), faringite (4,7%), letargia (2,7%) e comportamento anormal (1,7%).

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

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

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 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 parciais)

População adulta

Monoterapia

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

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

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

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num ensaio clínico anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1). Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

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

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

População pediátrica

As crises parciais têm uma expressão clínica semelhante nas crianças a partir dos 4 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 4 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises parciais, esperando-se uma resposta semelhante 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 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 ≤ 3 medicamentos antiepilépticos, que ainda experienciaram pelos menos 2 crises parciais durante 4 semanas antes da seleção, com uma fase livre de crises não superior a 21 dias no período de 8 semanas antes de entrar no período de situação basal, foram aleatorizados para receber placebo (n=172) ou lacosamida (n=171).

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

Os participantes teriam de atingir a dose alvo mínima para a sua categoria de peso corporal nos últimos 3 dias de período de titulação para serem elegíveis a entrar no período de manutenção de 10 semanas. Os participantes deveriam permanecer numa dose estável de lacosamida durante o período de manutenção ou seriam retirados e inseridos no período de diminuição com ocultação. Foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p=0,0003$) e clinicamente relevante na frequência de crises parciais por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção entre o grupo de lacosamida e o grupo do placebo. A redução em percentagem acima do placebo com base na análise de covariância foi de 31,72% (95% IC: 16,342; 44,277).

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

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

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

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

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

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

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 deve-se-á parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não-renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

Num estudo em idosos, incluindo 4 doentes, homens e mulheres, > 75 anos de idade, a AUC registada foi aumentada em 30% e 50% face a homens mais novos, respetivamente. Este resultado deve-se parcialmente à baixa massa corporal. A diferença de massa corporal normalizada é de 26 e 23%, respetivamente. Foi também observada uma variabilidade aumentada na exposição. Neste estudo, a depuração renal da lacosamida foi ligeiramente reduzida em idosos. Não se considera necessária uma redução de dose, salvo se indicada em casos de função renal comprometida (ver secção 4.2)

População pediátrica

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Um estudo de segurança farmacológico com administração intravenosa de lacosamida em cães anestesiados revelou aumentos transitórios no intervalo PR, na duração do complexo QRS e redução da pressão arterial, provavelmente devidos à ação cardiodepressora. Estas alterações transitórias começaram no mesmo intervalo de concentrações verificado após a administração da dose máxima recomendada. Para doses intravenosas de 15-60 mg/kg, em cães anestesiados e macacos *Cynomolgus*, foi observado atraso da condução auricular e ventricular, bloqueio auriculoventricular e dissociação auriculoventricular.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações hepáticas ligeiras em ratos, com início a níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento de peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e 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 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>.