

LAKOS[®]
(lacosamida)

Comprimidos revestidos

50 mg

100 mg

200 mg

Libbs Farmacêutica Ltda.

LAKOS®
lacosamida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido contendo 50 mg em embalagens com 15, 30 e 60 comprimidos.

Comprimido revestido contendo 100 mg em embalagens com 30 e 60 comprimidos.

Comprimido revestido contendo 200 mg em embalagens com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Lakos® 50 mg

Cada comprimido revestido contém 50 mg de lacosamida.

Lakos® 100 mg

Cada comprimido revestido contém 100 mg de lacosamida.

Lakos® 200 mg

Cada comprimido revestido contém 200 mg de lacosamida.

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, celulose microcristalina silicificada, crospovidona, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lakos® (lacosamida) é indicado:

- Monoterapia no tratamento de crises de início focal/parcial com ou sem generalização secundária em pacientes com epilepsia a partir de 4 anos de idade.
- Terapia adjuvante no tratamento de:
 - crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 4 anos de idade com epilepsia.
 - crises tônico-clônicas de início generalizado em pacientes a partir de 4 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos

Monoterapia

A eficácia da lacosamida como monoterapia foi estabelecida em um estudo comparativo duplo cego, grupo paralelo, de não inferioridade com a carbamazepina CR em 886 pacientes com 16 anos ou mais com epilepsia recente ou recentemente diagnosticada.

Os pacientes deveriam apresentar crises focais/parciais não provocadas ou crises tônico-clônicas generalizadas. Os pacientes foram randomizados com carbamazepina CR ou lacosamida, administradas como comprimidos, em uma proporção 1:1. A dose foi baseada na resposta à dose e mantida entre 400 a 1200 mg/dia para carbamazepina CR e de 200 a 600 mg/dia para lacosamida. A duração do tratamento foi de cerca de 121 semanas dependendo da resposta.

As taxas estimadas de 6 meses livres de crises foram 89,8% para pacientes tratados com lacosamida e 91,1% para pacientes tratados com carbamazepina CR utilizando o método de análise Kaplan-Meier. A diferença absoluta ajustada entre o tratamento foi de -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). O método Kaplan-Meier estimou uma ausência de crise de 12 meses em 77,8% dos pacientes tratados com lacosamida e 82,7% para pacientes tratados com carbamazepina.

As taxas de 6 meses de ausência de crises em pacientes idosos com 65 anos ou mais (62 pacientes utilizando lacosamida, 57 pacientes utilizando carbamazepina CR) foram similares em ambos os tratamentos. As taxas foram também similares àquelas observadas na população geral. Na população idosa, a dose de manutenção da lacosamida foi 200 mg/dia em 55 pacientes (88,7%), 400 mg/dia em 6 pacientes (9,7%) e a dose foi aumentada acima de 400 mg/dia em 1 paciente (1,6%).

Conversão para monoterapia

A eficácia e a segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram avaliadas em um estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado, com controle histórico. Neste estudo, 425 pacientes com idades entre 16 e 70 anos, com crises parciais não controladas e em uso de doses estáveis de um ou dois medicamentos antiepiléticos disponíveis no mercado, foram randomizados para conversão para monoterapia com lacosamida (400 mg/dia ou 300 mg/dia, em uma proporção de 3:1). Nos pacientes tratados que completaram a titulação e iniciaram a retirada dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99, respectivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos pacientes, respectivamente, por um período de 57 a 105 dias (mediana de 71 dias), ao longo do período de observação alvo de 70 dias.

Terapia adjuvante

A eficácia de lacosamida como terapia adjuvante em doses recomendadas (200 mg/dia, 400 mg/dia) foi estabelecida em 3 estudos clínicos multicêntricos, randomizados, placebo controlados com um período de manutenção de 12 semanas. A lacosamida 600 mg/dia também demonstrou ser eficaz em estudos controlados de terapia adjuvante, embora tenha apresentado eficácia similar a 400 mg/dia e os pacientes que foram menos suscetíveis a tolerar essa dose devido às reações adversas relacionadas ao Sistema Nervoso Central e Sistema Gastrointestinal. Assim, a dose de 600 mg/dia não é recomendada. A dose máxima recomendada é de 400 mg/dia. Esses estudos, envolvendo 1308 pacientes com histórico de média de 23 anos de crises focais/parciais, foram desenvolvidos para avaliar a segurança e eficácia da lacosamida quando administrada concomitantemente com 1 a 3 medicamentos antiepiléticos em pacientes com crises focais/parciais não controladas, com ou sem generalização secundária. A proporção de pacientes com uma redução de 50% na frequência das crises foram 23%, 34% e 40% para placebo, lacosamida 200 mg/dia e lacosamida 400 mg/dia.

Foram determinadas a farmacocinética e segurança de uma dose única de lacosamida intravenosa em um estudo multicêntrico, aberto, desenhado para assegurar a segurança e tolerabilidade do início rápido de lacosamida, utilizando uma dose única intravenosa (incluindo 200 mg), seguida por duas doses orais diárias (equivalente a dose intravenosa) como terapia adjuvante em pacientes de 16 a 60 anos de idade com crises focais/parciais.

Crises tônico-clônicas de início generalizado (PGTCS)

A eficácia da lacosamida como terapia adjuvante em pacientes a partir de 4 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada que apresentam crises tônico-clônicas de início generalizado foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado de 24 semanas. O estudo consistiu em um período basal de 12 semanas, um período de basal prospectivo 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 pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 a 3 medicamentos antiepiléticos evidenciando pelo menos 3 crises tônico-clônicas de início generalizado documentados durante o período basal combinado de 16 semanas, foram randomizados 1 a 1 para receber lacosamida ou placebo (pacientes no conjunto de análise completo: lacosamida n=118, placebo n=121; destes, 8 pacientes na faixa etária ≥ 4 a < 12 anos e 16 pacientes na faixa etária ≥ 12 a < 18 anos foram tratados com lacosamida e 9 e 16 pacientes, respectivamente, com placebo).

Os pacientes foram submetidos a titulação da dose até atingir a dose alvo do período de manutenção de 12 mg/kg/dia em pacientes com peso inferior a 30 kg, 8 mg/kg/dia em pacientes com peso entre 30 e menos de 50 kg ou 400 mg/dia em pacientes com peso igual ou superior a 50 kg.

Parâmetro de Variável de Eficácia	Placebo N=121	lacosamida N=118
Tempo para o segundo PGTCS		
Média (dias)	77,0	-
95% CI	49,0, 128,0	-
lacosamida - Placebo		
Razão de risco	0,540	
95% CI	0,377, 0,774	
valor-p	< 0,001	
Ausência de crises		
Estimativa estratificada de Kaplan-Meier (%)	17,2	31,3
95% CI	10,4, 24,0	22,8, 39,9
lacosamida - Placebo		
	14,1	
95% CI	3,2, 25,1	
valor-p	0.011	

Nota: Para o grupo da lacosamida, o tempo médio até o segundo PGTCS não pôde ser estimado pelos métodos de Kaplan-Meier porque > 50% dos pacientes não apresentaram um segundo PGTCS até o dia 166.

Os resultados no subgrupo pediátrico foram consistentes com os resultados da população geral para os objetivos primários, secundários e outros parâmetros de eficácia.

População pediátrica

As crises focais/parciais têm uma expressão fisiopatológica e clínica semelhante em crianças a partir de 4 anos de idade e adultos. A eficácia de lacosamida em crianças de 4 anos ou mais extrapolou as adaptações a partir de dados de adolescentes e adultos com crises parciais, para os quais uma resposta semelhante é esperada e as adaptações de dose pediátrica foram estabelecidas e a segurança foi demonstrada.

A eficácia suportada pelo princípio de extrapolação mencionado acima foi confirmada em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. O estudo consistiu em um período basal de 8 semanas seguido por um período de titulação de 6 semanas. Pacientes elegíveis em regime de dose estável de 1 a ≤ 3 medicamentos antiepilépticos, que ainda experimentavam pelo menos 2 crises focais/parciais durante as 4 semanas anteriores à triagem, com uma fase sem crises por mais de 21 dias no período de 8 semanas antes de entrar no período basal, foram randomizados para receber placebo (n = 172) ou lacosamida (n = 171).

A administração foi iniciada com uma dose de 2 mg/kg/dia em indivíduos com peso inferior a 50 kg ou 100 mg/dia em indivíduos com peso igual ou superior a 50 kg, 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 indivíduos com peso inferior a 50 kg ou 50 ou 100 mg/dia em indivíduos com peso igual ou superior a 50 kg, em intervalos semanais, para atingir o intervalo de dose alvo do período de manutenção.

Os indivíduos devem ter atingido a dose alvo mínima para sua categoria de peso corporal nos últimos 3 dias do período de titulação para serem elegíveis para entrada no período de manutenção de 10 semanas. Os indivíduos deveriam permanecer com uma dose estável de lacosamida durante todo o período de manutenção ou foram retirados e inseridos no período cego de redução gradual.

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

No geral, a proporção de indivíduos com uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises focais/parciais durante 28 dias desde o início do estudo até ao período de manutenção foi de 52,9% no grupo da lacosamida em comparação com 33,3% no grupo do placebo.

A qualidade de vida avaliada pelo Pediatric Quality of Life Inventory indicou que os indivíduos dos grupos lacosamida e placebo tiveram uma qualidade de vida relacionada à saúde semelhante e estável durante todo o período de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação preciso pelo qual a lacosamida exerce seu efeito antiepiléptico em humanos ainda precisa ser totalmente elucidado.

Estudos eletrofisiológicos in vitro mostraram que a lacosamida seletivamente aumenta a inativação lenta de canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em estabilização de membranas neuronais hiperexcitáveis.

Farmacodinâmica

A lacosamida protegeu contra crises em uma ampla gama de modelos animais de crises focais/parciais e generalizadas primárias e retardou o desenvolvimento de kindling. Em estudos não clínicos, a lacosamida em combinação com levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato ou gabapentina mostraram sinergismo ou efeitos anticonvulsivantes aditivos.

Eletrofisiologia cardíaca

Os efeitos da eletrocardiografia de lacosamida foram determinados em um estudo clínico farmacológico duplo-cego e randomizado com 247 pacientes saudáveis. As doses crônicas orais de 400 mg e 800 mg/dia foram comparadas com placebo e com o controle positivo (400 mg de moxifloxacino). A lacosamida não prolongou o intervalo QTc e não teve um efeito dose-relacionado ou clinicamente importante no efeito de duração de QRS. A lacosamida produziu um pequeno aumento dose-relacionado na média do intervalo PR. No estado de equilíbrio, o tempo da média máxima observada do intervalo PR correspondeu ao $T_{\text{máx}}$. O aumento máximo do placebo-substrato no intervalo PR (no $T_{\text{máx}}$) foi 7,3 ms para o grupo de 400 mg/dia e 11,9 ms para o grupo de 800 mg/dia. Para pacientes que participaram de estudos controlados, o aumento máximo do placebo-substrato na média de intervalo PR para uma dose de lacosamida 400 mg/dia foi 3,1 ms em pacientes com crises focais/parciais e 9,4 ms para pacientes com neuropatia diabética.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lacosamida é rapidamente e completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral dos comprimidos de lacosamida é aproximadamente 100%. Após a administração oral, a concentração plasmática de lacosamida inalterada aumenta rapidamente e alcança a $C_{\text{máx}}$ em 0,5 a 4 horas após a dose. Os comprimidos de lacosamida e solução oral são bioequivalentes. Alimentos não afetam a taxa e extensão de absorção.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente 0,6 L/kg. A taxa de ligação da lacosamida às proteínas plasmáticas é menos do que 15%.

Metabolismo

95% da dose é excretada na urina como fármaco e metabólitos. O metabolismo da lacosamida não foi completamente elucidado.

Os principais componentes excretados na urina foram lacosamida inalterada (aproximadamente 40% da dose) e seu metabólito O-desmetil menos de 30%. Uma fração polar tida como derivado da serina foi quantificada em cerca de 20% na urina, mas foi detectado somente em pequenas quantidades (0-2%) no plasma humano de alguns pacientes. Pequenas quantidades (0,5-2%) de metabólitos adicionais foram encontradas na urina.

Dados in vitro mostram que CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 são capazes de catalisar a formação do metabólito O-desmetil, mas a principal isoenzima contribuinte ainda não foi confirmada in vivo. Nenhuma diferença com relevância clínica na exposição à lacosamida foi observada comparando-se sua farmacocinética em metabolizadores extensivos (EMs, com um CYP2C19 funcional) e metabolizadores lentos (PMs [*poor metabolizers*], falta de um CYP2C19 funcional). Além disso, um estudo de interação com omeprazol (inibidor de CYP2C19) demonstrou que não houve alterações clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de lacosamida, indicando que a importância dessa via é menor.

A concentração plasmática de lacosamida-O-desmetil é de aproximadamente 15%. Este metabólito principal não mostrou atividade farmacológica.

Eliminação

A lacosamida é primariamente eliminada da circulação sistêmica por excreção renal e biotransformação. Após administração oral e intravenosa de lacosamida radiomarcada, aproximadamente 95% de radioatividade administrada foi recuperada na urina e menos de 0,5% nas fezes. A meia-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. Seguindo as duas tomadas diárias, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas após um período de 3 dias. A concentração plasmática aumenta com um fator de acúmulo de aproximadamente 2.

Uma dose de ataque de 200 mg aproxima-se às concentrações do estado de equilíbrio comparáveis a uma administração de 100 mg duas vezes ao dia.

População especial

Sexo

Estudos clínicos mostraram que o sexo não possui uma influência significativa nas concentrações plasmáticas de lacosamida.

Raça

Não existem diferenças clínicas relevantes na farmacocinética da lacosamida entre pacientes asiáticos, negros e caucasianos.

Insuficiência renal

A AUC da lacosamida foi aumentada em aproximadamente 30% em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave e pacientes em estágio terminal de doença renal, que necessitavam de hemodiálise, a AUC teve aumento de 60% quando comparados a sujeitos saudáveis, nos quais a $C_{\text{máx}}$ permaneceu inalterada.

A lacosamida foi efetivamente removida do plasma por hemodiálise. Após um tratamento de hemodiálise de 4 horas, a AUC de lacosamida foi reduzida em aproximadamente 50%. Assim, a suplementação da dose após a hemodiálise é recomendada (ver item Posologia e Modo de Usar). A exposição ao metabólito O-desmetil foi severamente aumentada em pacientes com insuficiência renal moderada e grave.

Na ausência de hemodiálise em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, os níveis foram aumentados e continuaram aumentando durante as 24 horas da amostragem. É desconhecido se a exposição aumentada ao metabólito em pacientes no estágio terminal da doença poderia causar um aumento dos eventos adversos, mas nenhuma atividade farmacológica do metabólito foi identificada.

Insuficiência hepática

Os pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) demonstraram uma maior concentração plasmática de lacosamida (aproximadamente 50% a mais do que a AUC normal). A alta exposição foi parcialmente devida à função renal reduzida nos pacientes estudados. Estima-se que a redução na depuração não renal em pacientes do estudo leve a um aumento de 20% na AUC de lacosamida.

A farmacocinética de lacosamida não foi avaliada na insuficiência hepática grave (ver item Posologia e Modo de Usar).

Idosos

Em um estudo com homens e mulheres idosos incluindo 4 pacientes > 75 anos de idade, a AUC foi cerca de 30% e 50% maior em comparação a jovens adultos, respectivamente. Isto está parcialmente relacionado com o menor peso corporal. A diferença normal de peso corpóreo é 26% e 23%, respectivamente. Uma variabilidade aumentada na exposição também foi observada. A depuração renal de lacosamida foi apenas um pouco reduzida nos idosos participantes deste estudo.

Uma redução de dose geral não é considerada necessária a menos que seja indicada devido à redução da função renal (ver item Posologia e Modo de Usar).

População pediátrica

O perfil farmacocinético pediátrico de lacosamida foi determinado em uma análise farmacocinética populacional utilizando dados esparsos de concentração plasmática obtidos em seis estudos randomizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 pacientes adultos e crianças com epilepsia com idades entre 1 mês e 17 anos. Três desses estudos foram realizados em adultos, sete em pacientes pediátricos e um em uma população mista. As doses administradas de lacosamida variaram de 2 a 17,8 mg/kg/dia em ingestão duas vezes ao dia, a fim de não exceder 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 L/h, 0,81 L/h, 1,03 L/h e 1,34 L/h para pacientes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respectivamente. Em comparação, a depuração plasmática foi estimada em 1,74 L/h em adultos (com peso corporal de 70 kg). A análise farmacocinética populacional, utilizando amostras farmacocinéticas escassas do estudo de crises tônico-clônicas de início generalizado, revelou uma exposição semelhante em pacientes com crises tônico-clônicas de início generalizado e em pacientes com crises de início focal/parcial.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade, as concentrações plasmáticas obtidas de lacosamida foram similares ou somente marginalmente maiores do que aquelas observadas em pacientes, o que deixa margens baixas ou não existentes para a exposição humana.

Um estudo farmacológico de segurança com administração intravenosa de lacosamida em cachorros anestesiados mostrou aumentos transitórios no intervalo PR e na duração do complexo QRS e diminuição na pressão sanguínea mais comumente devido à ação cardiodepressora. Essas mudanças transitórias tiveram início na mesma faixa de concentração da dose máxima clinicamente recomendada. Foram observadas em cachorros anestesiados e macacos *Cynomolgus*, em doses intravenosas de 15-60 mg/kg, a diminuição da condutividade atrial e ventricular, bloqueio atrioventricular e dissociação atrioventricular.

Foram observadas em estudos de toxicidade de dose repetida ligeiras alterações hepáticas reversíveis em ratos a partir de cerca de 3 vezes a exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento do 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 foi observado efeito teratogênico, mas verificou-se aumento no número de natimortos e mortes de cachorros durante o período perinatal, assim como uma ligeira redução do número de filhotes vivos por ninhada e da massa corporal dos filhotes, 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 metabólitos atravessam facilmente a barreira placentária.

Em ratos e cães jovens, os tipos de toxicidade não diferem qualitativamente daqueles observados em animais adultos. Em ratos jovens, observou-se redução do peso corporal em níveis de exposição sistêmica semelhantes à exposição clínica esperada. Em cães jovens, sinais clínicos transitórios e dose-dependentes no SNC começaram a ser observados em níveis de exposição sistêmica abaixo da exposição clínica esperada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lakos® é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo (lacosamida) ou a qualquer um dos excipientes.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Tontura

O tratamento com lacosamida foi associado à tontura, o que pode aumentar a ocorrência de ferimento acidental ou quedas. Assim, os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos do medicamento (ver item Reações Adversas).

- Ritmo cardíaco e condução

Nos estudos clínicos foram observados prolongamentos no intervalo PR com o uso de lacosamida.

A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes com condições pró arrítmicas tais como pacientes com problemas cardíacos conhecidos ou problemas cardíacos severos (por exemplo, isquemia do miocárdio/infarto, insuficiência cardíaca, doença cardíaca estrutural ou canalopatias cardíacas relacionadas ao sódio) ou pacientes tratados com medicamentos que afetam a condução cardíaca, incluindo antiarrítmicos ou bloqueadores do canal de sódio, assim como em pacientes idosos. Nesses pacientes, deve ser considerada a realização de um ECG (eletrocardiograma) antes do aumento da dose de lacosamida acima de 400 mg/dia e após a titulação da lacosamida até atingir o estado de equilíbrio.

Nos estudos placebo controlados de lacosamida em pacientes epiléticos, fibrilação atrial ou taquicardia não foram relatados; no entanto, ambos foram relatados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização (ver item Reações Adversas).

Na experiência pós comercialização, bloqueio AV (incluindo os de segundo grau ou bloqueio AV maior) foi reportado. Em pacientes com condições pró arrítmicas, taquiarritmia ventricular foi raramente reportada. Em casos raros, estes eventos levaram a assístole, parada cardíaca e morte em pacientes com condições pró arrítmicas subjacentes.

Os pacientes devem estar conscientes dos sintomas da arritmia cardíaca (por exemplo, pulso fraco, acelerado ou irregular, palpitações, falta de ar, tontura e desmaio). Pacientes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediatamente se ocorrer algum desses sintomas.

Em pacientes que desenvolverem arritmia cardíaca severa, a lacosamida deve ser descontinuada e deve ser realizada uma análise clínica de risco/benefício antes de um possível reinício de terapia.

- Ideias e comportamento suicidas

Foram notificados ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com medicamentos antiepiléticos para diversas indicações.

Uma metanálise de ensaios randomizados placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos mostrou um pequeno aumento do risco de ideias e comportamentos suicidas. Ainda não é conhecido o mecanismo que explica esse risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado com lacosamida.

Assim, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideias e comportamento suicida e tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser aconselhados a contatar o médico assim que surjam sinais de ideias e comportamento suicida.

- Potencial para o surgimento ou agravamento de crises mioclônicas

Foram notificados casos de surgimento ou agravamento de crises mioclônicas em pacientes adultos e pediátricos com crises tônico-clônicas de início generalizado, especialmente durante a titulação. Em pacientes com mais de um tipo de

crise, o benefício observado do controle de um tipo de crise deve ser avaliado em relação a qualquer agravamento observado em outro tipo de crise.

- Potencial para agravamento eletroclínico em síndromes epiléticas pediátricas específicas

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

Fertilidade, gravidez e lactação

- Mulheres com potencial para engravidar / Contracepção em homens e mulheres

Não houve interações clinicamente relevantes entre a lacosamida e contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel) nos estudos clínicos (ver item Interações Medicamentosas).

- Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de lacosamida em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos, mas a embriotoxicidade foi observada em ratos e coelhos em doses maternas tóxicas (ver item Dados de segurança pré-clínica). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

A lacosamida não deve ser usada durante a gravidez a menos que seja realmente necessária (se o benefício à mãe realmente for maior que o risco para o feto). Se a mulher resolver engravidar, o uso deste medicamento deve ser cuidadosamente reavaliado.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Amamentação

A lacosamida é excretada no leite humano materno.

A decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a lacosamida deve ser feita levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

- Fertilidade

Nenhum evento adverso na fertilidade ou reprodução masculina ou feminina foi observado em ratos em doses reproduzindo exposições plasmáticas (AUC) até aproximadamente 2 vezes a AUC plasmática na dose máxima recomendada em humanos (MRHD).

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

A lacosamida pode ter uma pequena a moderada influência na habilidade de dirigir ou usar máquinas.

O tratamento com lacosamida foi associado à tontura e visão borrada. Assim, pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar qualquer outra máquina perigosa até que esteja familiarizado com os efeitos da lacosamida para realizar tais tarefas.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR (incluindo medicamentos antiepiléticos bloqueadores do canal de sódio) e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos.

No entanto, a análise do subgrupo em estudos clínicos não identificou um aumento na magnitude do prolongamento PR em pacientes com administração concomitante de carbamazepina ou lamotrigina.

- Dados in vitro

Os dados disponíveis sugerem que a lacosamida possui um baixo potencial de interação.

Estudos de metabolismo in vitro indicam que a lacosamida não induz a atividade enzimática das isoformas do citocromo P450, CYP1A2, 2B6 e 2C9, 2C19 e 3A4. A lacosamida não inibiu CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 nas concentrações plasmáticas observadas nos estudos clínicos.

Dados in vitro sugerem que a lacosamida possui potencial para inibir CYP2C19 em concentrações terapêuticas.

A lacosamida não foi um substrato ou inibidor da glicoproteína-P.

- Dados in vivo

Dados clínicos indicam que a lacosamida não inibe ou induz CYP2C19 e 3A4.

Além disso, um estudo de interação com omeprazol (inibidor CYP2C19) não demonstrou alterações relevantes nas concentrações plasmáticas de lacosamida e nenhum efeito inibidor na farmacocinética do omeprazol.

- Medicamentos antiepiléticos

Em estudos de interação, a lacosamida (400 mg/dia) não influenciou significativamente as concentrações plasmáticas da carbamazepina (400 mg/dia) nem do ácido valpróico (600 mg/dia). As concentrações plasmáticas de lacosamida não foram afetadas pela carbamazepina ou pelo ácido valpróico.

Os estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com crises focais/parciais mostraram que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado de monohidróxi-oxcarbazepina (MHD), fenitoína, ácido valpróico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam e zonisamida não foram afetados pela ingestão concomitante de lacosamida em qualquer dose.

A análise farmacocinética populacional em diferentes faixas etárias estimou que o tratamento concomitante com outros medicamentos antiepiléticos indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, em várias doses) reduz a exposição sistêmica geral da lacosamida em 25% em adultos e 17% em pacientes pediátricos.

- Contraceptivos orais

Em um estudo de interação não houve nenhuma interação clinicamente relevante entre lacosamida (400 mg/dia) e os contraceptivos orais etinilestradiol (0,03 mg) e levonorgestrel (0,15 mg). As concentrações de progesterona não foram afetadas quando outros medicamentos foram coadministrados.

- Outros

Estudos de interação mostraram que a lacosamida (400 mg/dia) não teve efeito na farmacocinética da digoxina (0,5 mg uma vez ao dia).

Não houve interação clinicamente relevante entre lacosamida (400 mg/dia) e metformina (500 mg, 3 vezes ao dia).

Omeprazol (40 mg uma vez ao dia) aumentou a AUC de lacosamida em 19% (300 mg, dose única), portanto, dentro da faixa de bioequivalência aceitável. Além disso, os efeitos foram considerados sem relevância clínica. A lacosamida (600 mg/dia) não afetou a farmacocinética de dose única do omeprazol (40 mg).

A coadministração da varfarina com lacosamida não resultou em alterações clinicamente relevantes nos efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da varfarina.

Não estão disponíveis dados sobre a interação da lacosamida com o álcool.

- Ligação com proteínas

A lacosamida tem um perfil de ligação às proteínas inferior a 15%. Portanto, interações clinicamente relevantes com outros medicamentos por sítios de ligação proteica são consideradas improváveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

O prazo de validade do **Lakos**® (lacosamida) é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O comprimido revestido de **Lakos**® 50 mg é branco a levemente rosado, de formato oblongo, biconvexo com gravação “50” em um dos lados.

O comprimido revestido de **Lakos**® 100 mg é rosa claro, de formato oblongo, biconvexo com gravação “100” em um dos lados.

O comprimido revestido de **Lakos®** 200 mg é rosa escuro, de formato oblongo, biconvexo, com gravação “200” em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O médico deve prescrever a posologia e a concentração mais adequada de acordo com o peso e a dose.

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 4 anos de idade está resumida na tabela a seguir:

Crianças ou adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg e adultos		
Dose inicial	Titulação (aumentos graduais)	Dose máxima recomendada
Monoterapia: 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) ou 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)	50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia) em intervalos semanais	Monoterapia: até 300 mg duas vezes por dia (600 mg/dia)
Terapia adjuvante: 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia)		Terapia adjuvante: até 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia)
Dose inicial alternativa* (se aplicável): Dose de ataque única de 200 mg seguida de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia)		
*Uma dose de ataque pode ser iniciada em pacientes em situações em que o médico determine que a rápida obtenção da concentração plasmática de lacosamida em estado estacionário e do efeito terapêutico é justificada. Deve ser administrada sob supervisão médica levando em consideração o potencial de aumento da incidência de arritmia cardíaca grave e de reações adversas do Sistema Nervoso Central. A administração de uma dose de ataque não foi estudada em condições agudas tais como o estado de mal epilético.		

Crianças a partir de 4 anos de idade ou adolescentes com peso inferior a 50 kg		
Dose inicial	Titulação (aumentos graduais)	Dose máxima recomendada
Monoterapia e Terapia adjuvante: 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia)	1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) em intervalos semanais	Monoterapia: - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em pacientes ≥ 10 kg a < 40 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em pacientes ≥ 40 kg a < 50 kg
		Terapia adjuvante: - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em pacientes ≥ 10 kg a < 20 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em pacientes ≥ 20 kg a < 30 kg - até 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia) em pacientes ≥ 30 kg a < 50 kg

Crianças ou adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg e adultos

Monoterapia (no tratamento de crises focais/parciais)

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

O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com uma dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) com base na avaliação médica da necessidade de redução das crises em relação as potenciais reações adversas.

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

Para pacientes que alcançaram uma dose superior a 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia) e que precisam de medicamentos antiepilépticos adicionais, a posologia recomendada a ser seguida é a da terapia adjuvante descrita a seguir.

Terapia adjuvante (no tratamento de crises focais/parciais ou no tratamento de crises tônico-clônicas de início generalizado)

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

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

Para pacientes que fazem uso da terapia adjuvante que serão convertidos para a monoterapia, uma vez que a dose de manutenção tenha sido administrada por pelo menos 3 dias, recomenda-se a retirada gradual das drogas antiepilépticas concomitantes durante pelo menos 6 semanas.

Se o paciente estiver fazendo uso de mais de uma droga antiepiléptica, as drogas antiepilépticas devem ser retiradas de maneira sequencial. A eficácia e segurança da lacosamida não foram estabelecidas para conversão simultânea para monoterapia de duas ou mais drogas antiepilépticas.

Início do tratamento com lacosamida utilizando uma dose de ataque

O tratamento com lacosamida (monoterapia inicial ou terapia adjuvante no tratamento de crises focais/parciais ou terapia adjuvante no tratamento de crises tônico-clônicas de início generalizado) também pode ser iniciado com uma dose de ataque de 200 mg, seguida por uma dose de regime de manutenção, após aproximadamente 12 horas, de 100 mg duas vezes ao dia (200 mg/dia). Ajuste de doses subsequentes devem ser realizados de acordo com a resposta individual e tolerabilidade do paciente. A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica levando em consideração o potencial de aumento da incidência de arritmia cardíaca grave e reações adversas do Sistema Nervoso Central. A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epilépticos.

População pediátrica

Crianças a partir de 4 anos de idade ou adolescentes com peso inferior a 50 kg

A posologia em crianças e adolescentes baseia-se em modelos farmacocinéticos visando concentrações plasmáticas no mesmo intervalo que nos adultos (ver item Características Farmacológicas).

A dose é determinada com base no peso corporal.

Monoterapia (no tratamento de crises focais/parciais)

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

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

A posologia em adolescentes ou crianças com peso igual ou superior a 50 kg é a mesma que em adultos (ver acima).

Terapia adjuvante (no tratamento de crises focais/parciais ou no tratamento de crises tônico-clônicas de início generalizado)

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

Dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose de manutenção pode ser aumentada em 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) a cada semana. A dose deve ser aumentada gradualmente até que a resposta ideal seja obtida. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Devido a uma depuração aumentada em comparação com adultos, em crianças com peso entre 10 kg e inferior a 20 kg, recomenda-se uma dose máxima de até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia). Em crianças com peso entre 20 kg e inferior a 30 kg, recomenda-se uma dose máxima de 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) e em crianças com peso entre 30 kg e inferior a 50 kg, recomenda-se uma dose máxima de 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia), embora em estudos abertos tenha sido utilizada uma dose até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) por um pequeno número de crianças deste último grupo.

A posologia em adolescentes ou crianças com peso igual ou superior a 50 kg é a mesma que em adultos (ver acima).

Para pacientes pediátricos que fazem uso da terapia adjuvante que serão convertidos para a monoterapia com lacosamida, uma vez que a dose de manutenção tenha sido administrada por pelo menos 3 dias, recomenda-se a retirada gradual das

drogas antiepilépticas concomitantes durante pelo menos 6 semanas. Se o paciente estiver fazendo uso de mais de uma droga antiepiléptica, as drogas antiepilépticas devem ser retiradas de maneira sequencial.

Dose de ataque

A dose de ataque não foi estudada em crianças. Não se recomenda a administração de dose de ataque em adolescentes ou crianças com peso inferior a 50 kg.

No entanto, em adolescentes ou crianças com peso igual ou superior a 50 kg, o tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com uma única dose de ataque. A posologia é a mesma que em adultos (ver acima). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica levando em consideração o potencial de aumento da incidência de arritmia cardíaca grave e reações adversas do Sistema Nervoso Central. A administração de uma dose de ataque não foi estudada em condições agudas, como o estado de mal epiléptico.

Lakos® não é recomendado em crianças com idade inferior a 4 anos devido à existência limitada de dados de segurança e eficácia.

Descontinuação

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com **Lakos®**, recomenda-se que a dose seja reduzida de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para pacientes com peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para pacientes com peso corporal igual ou superior a 50 kg), para os pacientes que tenham atingido uma dose de lacosamida ≥ 6 mg/kg/dia ou ≥ 300 mg/dia, respetivamente. Uma redução mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, pode ser considerada, se clinicamente necessário.

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

Modo de administração

Lakos® deve ser tomado duas vezes por dia, com intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses. O tratamento com **Lakos®** pode ser iniciado por administração oral ou intravenosa. A lacosamida solução para infusão pode também ser uma alternativa para pacientes quando a administração oral está temporariamente inviável.

Se uma dose for esquecida, o paciente deve ser instruído a tomá-la imediatamente e, em seguida, tomar a próxima dose de **Lakos®** no horário regularmente programado. Se o paciente perceber a dose esquecida dentro de 6 horas da próxima dose, ele deve ser orientado a esperar para tomar a próxima dose de **Lakos®** no horário regularmente agendado. Os pacientes não devem tomar uma dose dupla.

Lakos® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Os comprimidos revestidos de **Lakos®** não devem ser partidos.

População especial

- Idosos (a partir dos 65 anos)

Não é necessária redução de dose em pacientes idosos.

Deve ser levada em conta a redução da depuração renal associada à idade com aumento dos níveis AUC em pacientes idosos (ver item Advertências e Precauções).

Existem dados clínicos limitados em pacientes idosos com epilepsia utilizando doses maiores do que 400 mg/dia.

- Insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes adultos e pediátricos com insuficiência renal leve a moderada ($CL_{Cr} > 30$ mL/min).

Em pacientes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e adultos com insuficiência renal leve a moderada, pode ser considerada uma dose de ataque de 200 mg, mas a titulação adicional da dose (> 200 mg/dia) deve ser feita com cautela.

Em pacientes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e adultos com insuficiência renal grave ($CL_{Cr} \leq 30$ mL/min) ou com doença renal terminal, recomenda-se uma dose máxima de 250 mg/dia e a titulação da dose deve ser feita com cautela. Se uma dose de ataque for indicada, deve ser utilizada uma dose terapêutica inicial de 100 mg, seguida de um esquema de 50 mg duas vezes ao dia durante a primeira semana.

Em pacientes pediátricos com peso inferior a 50 kg com insuficiência renal grave ($CL_{Cr} \leq 30$ mL/min) ou com doença renal terminal, recomenda-se uma redução de 25% da dose máxima.

Em pacientes em hemodiálise recomenda-se um suplemento de até 50% da dose diária dividida imediatamente após cada tratamento de hemodiálise.

O tratamento de pacientes com doença renal terminal deve ser feito com cautela devido à limitada experiência clínica e ao acúmulo de metabólito (sem atividade farmacológica conhecida).

A titulação da dose deve ser efetuada com cuidado em todos os pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática

Uma dose máxima de 300 mg/dia é recomendada para pacientes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e adultos com insuficiência hepática leve a moderada.

A titulação da dose deve ser efetuada com cuidado, considerando a coexistência de insuficiência renal. Em adolescentes e adultos com peso igual ou superior a 50 kg, pode ser considerada uma dose de ataque de 200 mg, mas a titulação adicional da dose (> 200 mg/dia) deve ser feita com cautela. Com base em dados em adultos, em pacientes pediátricos com peso inferior a 50 kg com insuficiência hepática leve a moderada, deve ser aplicada uma redução de 25% da dose máxima.

A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item Advertências e Precauções). A lacosamida deve ser administrada a pacientes portadores de insuficiência hepática grave apenas quando os benefícios terapêuticos esperados superarem possíveis riscos. A posologia e administração devem ser ajustadas e os sintomas do paciente observados cuidadosamente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Baseado na análise de estudos clínicos placebo-controlados em tratamento adjuvante em 1.308 pacientes com crises focais/parciais, um total de 61,9% de pacientes randomizados para lacosamida e 35,2% de pacientes randomizados para placebo reportaram pelo menos 1 reação adversa. As reações adversas mais frequentemente relatadas ($\geq 10\%$) no tratamento com lacosamida foram tonturas, dor de cabeça, náusea e diplopia. Elas foram geralmente de intensidade leve a moderada. Algumas foram relacionadas com a dose e foram aliviadas pela redução da dose. A incidência e severidade de reações adversas do Sistema Nervoso Central (SNC) e gastrointestinais geralmente diminuem com o passar do tempo.

Em todos estes estudos clínicos controlados, a taxa de descontinuação devido a reações adversas foi de 12,2% para pacientes randomizados com lacosamida e 1,6% para pacientes randomizados com placebo. A reação adversa mais comum que resultou em descontinuação da terapia com lacosamida foi tontura. A incidência de reações adversas no sistema nervoso central, como tontura, pode ser maior após uma dose de ataque.

Baseado na análise de dados de um estudo de não inferioridade para monoterapia comparando a lacosamida e carbamazepina de liberação controlada (CR), as reações adversas mais frequentemente reportadas ($\geq 10\%$) para lacosamida foram dor de cabeça e tontura. A taxa de descontinuação devido a reações adversas foi de 10,6% para pacientes tratados com lacosamida e 15,6% para pacientes tratados com carbamazepina CR.

O perfil de segurança da lacosamida relatado no estudo conduzido em pacientes a partir de 4 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada que apresentam crises tônico-clônicas de início generalizado foi consistente com o perfil de segurança relatado nos ensaios clínicos controlados por placebo em crises focais/parciais. A reação adversa adicional relatada em pacientes com crises tônico-clônicas de início generalizado foram crises mioclônicas (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 mais frequentemente relatadas foram tonturas e sonolência. As reações adversas mais comuns que resultaram na descontinuação da terapia com lacosamida foram tontura e ideação suicida. A taxa de descontinuação devido as reações adversas foram de 9,1% no grupo da lacosamida e 4,1% no grupo do placebo.

Lista tabulada das reações adversas

A tabela abaixo mostra as frequências das reações adversas pelo sistema/órgão que foram relatadas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização. A frequência é definida como se segue: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecido (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Sistema de ordem de classe	Muito comum	Comum	Incomum	Desconhecido
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				Agranulocitose ⁽¹⁾

Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade a medicamentos ⁽¹⁾	Reação adversa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ^(1,2)
Distúrbios psiquiátricos		Depressão Estado confusional Insônia ⁽¹⁾	Agressividade Agitação ⁽¹⁾ Humor eufórico ⁽¹⁾ Distúrbio psicótico ⁽¹⁾ Tentativa de suicídio ⁽¹⁾ Ideação suicida Alucinação ⁽¹⁾	
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Dor de cabeça	Crises mioclônicas ⁽³⁾ Ataxia Distúrbio do equilíbrio Comprometimento da memória Distúrbio cognitivo Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Distúrbio de atenção Parestesia	Síncope ⁽²⁾ Coordenação anormal Discinesia	Convulsão
Distúrbios oculares	Diplopia	Visão turva		
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Vertigem Zumbido		
Distúrbios cardíacos			Bloqueio Atrioventricular ^(1,2) Bradicardia ^(1,2) Fibrilação atrial ^(1,2) Flutter atrial ^(1,2)	Taquiarritmia ventricular ⁽¹⁾
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Vômito Constipação Flatulência Dispepsia Boca seca Diarreia		
Distúrbios hepatobiliares			Teste de função hepática anormal ⁽²⁾ Enzima hepática aumentada (> 2x o limite superior da normalidade) ⁽¹⁾	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido Erupção cutânea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necrólise epidérmica tóxica ⁽¹⁾
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Espasmos musculares		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração		Distúrbio da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de		

		embriaguez		
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos		Queda Laceração da pele Contusão		

⁽¹⁾ Reações adversas relatadas na experiência pós-comercialização.

⁽²⁾ Consulte a Descrição de reações adversas selecionadas.

⁽³⁾ Relatadas em estudos PGTCs.

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 atrioventricular, síncope, bradicardia). Em estudos clínicos para tratamento adjuvante em pacientes com epilepsia, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio atrioventricular de primeiro grau é incomum, 0,7%, 0%, 0,5% e 0% para a lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg e placebo, respectivamente. Não foram observados bloqueios atrioventriculares de 2º grau ou superior nestes estudos. No entanto, casos de bloqueio AV de segundo e terceiro graus associados ao tratamento com lacosamida foram relatados na experiência pós-comercialização. No estudo clínico de monoterapia comparando lacosamida com carbamazepina CR, a magnitude do aumento no intervalo PR foi comparável entre lacosamida e carbamazepina.

A taxa de incidência associada à síncope reportada nos estudos clínicos para tratamento adjuvante é incomum e não difere entre os pacientes com epilepsia tratados com lacosamida (n=944, 0,1%) e os pacientes com epilepsia tratados com placebo (n=364, 0,3%). No estudo clínico de monoterapia comparando lacosamida com carbamazepina CR, síncope foi relatada em 7/444 (1,6%) pacientes tratados com lacosamida e em 1/442 (0,2%) pacientes tratados com carbamazepina CR.

Fibrilação ou flutter atrial não foram reportados em estudos clínicos de curto prazo, porém, ambos foram relatados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização.

Anormalidades laboratoriais

Foram observadas anomalias nos testes da função hepática em estudos placebo-controlados com lacosamida em pacientes adultos com crises focais/parciais, que estavam tomando 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Aumentos da ALT para $\geq 3x$ ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos pacientes de lacosamida e em 0% (0/356) dos pacientes que tomaram placebo.

Reações de hipersensibilidade multiorgânica

Reações de hipersensibilidade multiorgânica (também conhecidas como Reação Adversa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, DRESS) foram relatadas em pacientes tratados com alguns medicamentos antiepilépticos. Essas reações são variáveis em sua manifestação, mas tipicamente apresentam febre e erupção cutânea, podendo estar associadas ao envolvimento de diferentes sistemas orgânicos. Caso haja suspeita de reação de hipersensibilidade multiorgânica, a lacosamida deve ser descontinuada.

População especial

População idosa

No estudo de comparação da monoterapia utilizando lacosamida e carbamazepina CR, os tipos de reação adversa relatados de lacosamida em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) aparenta ser similar ao observado em pacientes com menos de 65 anos. No entanto, uma incidência maior ($\geq 5\%$ de diferença) de queda, diarreia e tremor foi reportada em pacientes idosos comparado a adultos jovens. A reação adversa cardíaca mais frequente relatada em idosos, em comparação com a população adulta mais jovem, foi o bloqueio AV de primeiro grau. Este evento foi relatado com lacosamida em 4,8% (3/62) dos pacientes idosos versus 1,6% (6/382) dos pacientes adultos mais jovens. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos observada com lacosamida foi de 21,0% (13/62) em pacientes idosos versus 9,2% (35/382) em pacientes adultos mais jovens. Essas diferenças entre pacientes idosos e adultos mais jovens foram semelhantes às observadas no grupo comparador ativo.

População pediátrica

O perfil de segurança da lacosamida em estudos controlados por placebo (255 pacientes com idade entre 1 mês e menos de 4 anos e 343 pacientes com idade entre 4 anos e menos de 17 anos) e em estudos clínicos abertos (847 pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos ou menos) em terapia adjuvante em pacientes pediátricos com crises focais/parciais foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas observados após uma superdose acidental ou intencional de lacosamida são primariamente associados aos sistemas nervoso central e gastrointestinal.

- Os tipos de eventos adversos ocorridos em pacientes expostos a doses acima de 400 mg até 800 mg não foram clinicamente diferentes dos eventos dos pacientes que utilizaram as doses recomendadas de lacosamida.
- Os eventos reportados após uma administração superior a 800 mg são: tontura, náusea, convulsões (crises tônico-clônicas generalizadas, status epilepticus). Distúrbios de condução cardíaca, choque e coma também foram observados. Fatalidades foram relatadas em pacientes após ingestão de superdose aguda única de vários gramas de lacosamida.

Tratamento

Não há antídoto específico para superdose com lacosamida. O tratamento da superdose de lacosamida deve incluir medidas de suporte gerais e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver item Advertências e precauções).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0033.0217

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Av. Marquês de São Vicente, 2219, 2º andar – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/07/2026.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/08/2026	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP FAIXA ETÁRIA 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS FAIXA ETÁRIA 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120 200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120

							PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
20/03/2026	0273776/26-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Inclusão do símbolo de marca registrada.	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120 200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120
07/01/2026	0014114/26-7	10450 - SIMILAR –	17/12/2025	1613267/25-8	10530 - SIMILAR -	17/12/2025	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC

		Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12			Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação				TRANS X 30 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120
04/02/2025	0155290/25-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 mg em embalagens com 15, 30 e 60 comprimidos. 100 mg em embalagens com 30 e 60 comprimidos. 150 mg e 200 mg em embalagens com 60 comprimidos.
07/12/2022	5025306/22-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	07/12/2020	4337078/20-1	Registro de medicamento similar	DOU 27/06/2022	Não se aplica	VP/VPS	50 mg em embalagens com 15, 30 e 60 comprimidos. 100 mg em embalagens com 30 e 60 comprimidos. 150 mg e 200 mg em embalagens com 60 comprimidos.