



VIMPAT

UCB Biopharma S/A

**Comprimido revestido
50, 100, 150 e 200 mg/com**



VIMPAT lacosamida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg em embalagens com 14 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 14, 28 e 56 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 150 mg em embalagens com 14, 28 e 56 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 200 mg em embalagens com 14, 28 e 56 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

VIMPAT 50 mg

Cada comprimido revestido contém 50 mg de lacosamida.

VIMPAT 100 mg

Cada comprimido revestido contém 100 mg de lacosamida.

VIMPAT 150 mg

Cada comprimido revestido contém 150 mg de lacosamida.

VIMPAT 200 mg

Cada comprimido revestido contém 200 mg de lacosamida.

Excipientes: celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose (pouco substituída), crospovidona, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, macrogol 3350, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, óxido férrico preto, verniz de alumínio índigo carmim e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VIMPAT (lacosamida) é indicado como terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de lacosamida como terapia adjunta 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 adjunta, embora tenha apresentado eficácia similar a 400 mg/dia e os pacientes 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 parciais, foram desenvolvidos para avaliar a segurança e eficácia da lacosamida quando administrada concomitantemente com 1 a 3 medicamentos antiepiléticos em pacientes com crises parciais não controladas, com ou sem generalização secundária. A proporção de pacientes com uma redução de 50% na frequência das convulsões foi 23%, 34% e 40% para placebo, lacosamida 200 mg/dia e lacosamida 400 mg/dia, respectivamente.

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 adjunta em pacientes de 16 a 60 anos de idade com convulsões parciais..

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 convulsões em uma ampla gama de modelos animais de convulsões 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 **VIMPAT** 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 moxifloxacina). **VIMPAT** não prolongou o intervalo QTc e não teve um efeito dose-relacionado ou clinicamente importante no efeito de duração de QRS. **VIMPAT** 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_{max} . O aumento máximo do placebo-substrato no intervalo PR (no T_{max}) 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 **VIMPAT** 400 mg/dia foi 3,1 ms em pacientes com convulsões 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_{max} 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 de 15%.

Metabolismo

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

Os maiores 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 contabilizado 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.

CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 são os principais responsáveis pela formação do metabólito O-desmetil. 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 pobres (PMs, falta de um CYP2C19 funcional). Nenhuma outra enzima foi identificada por estar envolvida no metabolismo da lacosamida.

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 substância inalterada é aproximadamente 13 horas.

A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Seguindo a dose dupla diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançados 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 e 60% em pacientes com insuficiência renal grave e pacientes em estágio terminal de doença renal, que necessitem de hemodiálise quando comparada a sujeitos saudáveis, nos quais a C_{max} 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 hemodiálise é recomendada (ver item Posologia). 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 a 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).

Idosos

Em um estudo com homens e mulheres idosos incluindo 4 pacientes > 75 anos de idade, a AUC foi cerca de 30% e 50% aumentada 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).

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 cardiopressora. 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 nati-mortos e mortes de cachorros durante o parto, 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 metabolitos atravessam facilmente a barreira placentária.

Um estudo foi realizado com administração oral de lacosamida (30, 90 ou 180 mg/kg/dia) em ratos durante o período neonatal e juvenil do desenvolvimento pós natal. Em ratas fêmeas, na dose mais alta, houve uma diminuição reversível no peso cerebral associado a uma diminuição proporcional no peso corporal e uma sugestão de efeito ansiolítico reversível do composto (no teste de campo aberto). Os eventos adversos potenciais no desenvolvimento do sistema nervoso central não puderam ser descartados. O período pós-natal em ratos geralmente corresponde à gravidez tardia em humanos no que diz respeito ao desenvolvimento cerebral. Os níveis de eventos adversos não observados no desenvolvimento do SNC em ratos foram associados com a AUC da lacosamida plasmática aproximadamente 3,9 vezes e 1,4 vezes em humanos no MRHD, no PND7 (dia 7 do pós-natal equivalente ao período gestacional tardio em humanos) e PND48 (equivalente a crianças de 12 anos), respectivamente.



Não houve evidência de carcinogenicidade relacionada ao medicamento em ratos ou camundongos. Ratos e camundongos receberam lacosamida uma vez ao dia por administração oral por 104 semanas, em doses produzindo exposições plasmáticas (AUC) de até 1 e 3 vezes, respectivamente, a AUC plasmática em humanos na dose humana recomendada (MRHD) de 400 mg/dia.

A lacosamida foi negativa em um teste Ames in vitro e um teste in vivo de micronúcleo de rato e um teste in vivo de síntese de DNA não marcado (UDS). A lacosamida induziu uma resposta positiva no teste in vitro de linfoma de rato em doses excessivamente altas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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 problemas de condução conhecidos ou insuficiência cardíaca grave, tais como histórico de infarto do miocárdio ou falha cardíaca.

Bloqueio AV de segundo grau ou maior foi reportado na experiência pós-comercialização. 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).

Os pacientes devem estar conscientes dos sintomas do bloqueio AV de segundo grau ou maior (por exemplo, pulso fraco ou irregular, tontura e desmaio) e dos sintomas de fibrilação atrial e nervosismo (por exemplo, taquicardia, pulso rápido ou irregular, falta de ar). Pacientes devem ser aconselhados a procurar um médico se ocorrer algum desses sintomas.

- 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.

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

Não se sabe se a lacosamida é excretada no leite humano materno. Estudos em animais mostraram a excreção de lacosamida no leite humano.



Como diversos medicamentos são excretados no leite humano, a decisão deve ser feita entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a lacosamida, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

- 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.

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: Este medicamento contém o(s) corante(s) óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, óxido férrico preto e verniz de alumínio índigo carmim.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR (por exemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos classe I. No entanto, a análise do subgrupo não identificou nos estudos clínicos 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 (400 mg/dia) a lacosamida não influenciou significativamente as concentrações plasmáticas da carbamazepina (400 mg/dia), nem do ácido valproico (600 mg/dia). As concentrações plasmáticas de lacosamida não foram afetadas pela carbamazepina ou pelo ácido valproico.

Os estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com convulsões 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 valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam e zonisamida não foram afetados pela ingestão concomitante de lacosamida em qualquer dose.

A análise farmacocinética populacional 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%.

- 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

VIMPAT têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

VIMPAT 50 mg: comprimidos revestidos rosados, ovais, biconvexos, gravados com “SP” em uma das faces e “50” na outra.

VIMPAT 100 mg: comprimidos revestidos amarelo-escuro, ovais, biconvexos, gravados com “SP” em uma das faces e “100” na outra.

VIMPAT 150 mg: comprimidos revestidos de cor salmão, ovais, biconvexos, gravados com “SP” em uma das faces e “150” na outra.

VIMPAT 200 mg: comprimidos revestidos azuis, ovais, biconvexos, gravados com “SP” em uma das faces e “200” na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

O tratamento com lacosamida 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). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica considerando sua farmacocinética (ver item Características Farmacológicas) e o potencial para o aumento de incidência de reações adversas relacionadas ao SNC (ver item Reações Adversas). A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epiléticos.

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

Descontinuação

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

Modo de administração

VIMPAT deve ser tomado duas vezes por dia. O tratamento pode ser iniciado por administração oral ou intravenosa. **VIMPAT** solução para infusão pode também ser uma alternativa para pacientes quando a administração oral está temporariamente inviável.

VIMPAT pode ser administrado com ou sem alimentos.

População especial



- Idosos (a partir dos 65 anos)

Não é necessária redução de dose em pacientes idosos.

A experiência de utilização da lacosamida em pacientes idosos é limitada. 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).

- Insuficiência renal

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

Recomenda-se uma dose máxima de 300 mg/dia em pacientes com insuficiência renal grave ($CL_{cr} \leq 30$ mL/min) e em pacientes com insuficiência renal terminal.

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

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

A titulação da dose deve ser efetuada com cuidado considerando a coexistência de insuficiência renal. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item Advertências e precauções).

- População pediátrica

VIMPAT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Baseado na análise de estudos clínicos placebo-controlados em tratamento adjuvante em 1.308 pacientes com crises de convulsão parciais, um total de 61,9% dos pacientes randomizados com lacosamida e 35,2% de pacientes randomizados com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

As reações adversas mais frequentemente relatadas 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 e gastrointestinais geralmente diminuem com o passar do tempo.

Durante todos os estudos controlados a taxa de descontinuação devido a reações adversas foi 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.

Listagem das reações adversas

A lista abaixo mostra as frequências das reações adversas pelo sistema/órgão que foram relatadas em estudos clínicos. A frequência é definida como se segue: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco comuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

- Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão, estado de confusão, insônia.

- Distúrbios no sistema nervoso

Muito comum: tontura, dor de cabeça.

Comum: distúrbio cognitivo, nistagmo, distúrbio de equilíbrio, coordenação anormal, falha de memória, tremor, sonolência, disartria, distúrbio de atenção, hipoestesia, parestesia.

- Distúrbios oculares

Muito comum: diplopia.

Comum: visão embaçada.

- Distúrbios auditivos e do labirinto

Comum: vertigem, zumbido.



- Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, constipação, flatulência, dispepsia, boca seca, diarreia.

- Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Comum: prurido.

- Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo

Comum: espasmos musculares.

- Distúrbios gerais e reações no local da administração

Comum: distúrbio ao andar, astenia, fadiga, irritabilidade, sensação de embriaguez.

- Injúria, envenenamento e complicações do procedimento

Comum: queda, laceração da pele, contusão.

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 pacientes com epilepsia a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio atrioventricular de primeiro grau é pouco frequente, 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 em pacientes com epilepsia tratados com lacosamida.

A taxa de incidência associada à síncope é incomum e não difere entre os pacientes com epilepsia tratados com lacosamida (0,1%) e os pacientes com epilepsia tratados com placebo (0,3%).

Nos estudos investigacionais de curto prazo de lacosamida em pacientes com epilepsia, não houve casos de fibrilação ou flutter atrial, porém ambos foram relatados em estudos abertos de epilepsia.

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

Administração da dose de ataque

A incidência de reações adversas relacionadas ao SNC tais como tontura pode ser maior após a dose de ataque.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente às reações adversas reportadas durante os estudos clínicos listadas acima, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa de sua incidência na população a ser tratada.

- Distúrbios sanguíneos e no sistema linfático

Agranulocitose.

- Distúrbios no sistema imune

Reações de hipersensibilidade ao medicamento.

As reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (também conhecidas como Reações Medicamentosas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, DRESS) foram relatadas em pacientes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Essas reações são variáveis em expressão, porém, são tipicamente presentes com febre e erupção cutânea e podem estar associadas com diferentes sistemas de órgãos. Casos potenciais foram raramente relatados com lacosamida e se houver suspeita de reação de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, a lacosamida deve ser descontinuada.

- Distúrbios psiquiátricos

Tentativa de suicídio, ideação suicida, distúrbio psicótico, alucinação, agressividade, agitação, insônia, euforia.

- Distúrbios cardíacos

Bloqueio atrioventricular, taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia.

- Distúrbios hepato-biliares

Teste de função hepática anormal.

- Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticária, rash.

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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE



Sintomas

- Em estudos clínicos

Os tipos de eventos adversos ocorridos em pacientes expostos a doses supratrapêuticas não foram clinicamente diferentes dos eventos dos pacientes que utilizaram as doses recomendadas de lacosamida.

Em doses de 1200 mg/dia, foram observados sintomas associados ao Sistema Nervoso Central (tontura) e Sistema Gastrointestinal (náusea), e foram solucionados com ajuste de dose.

A maior superdose relatada durante o programa de desenvolvimento clínico da lacosamida foi 12000 mg, administradas conjuntamente com doses tóxicas de vários outros medicamentos antiepiléticos. O paciente esteve inicialmente em estado comatoso com bloqueio atrioventricular e se recuperou completamente, sem sequelas permanentes.

- Experiência pós-comercialização

Após superdoses agudas únicas que variaram entre 1000 mg e 12000 mg, convulsões (crises tônico-clônicas generalizadas, estado epilético) e distúrbios na condução cardíaca foram observados. Foi relatada parada cardíaca fatal após uma superdosagem aguda de 7000 mg de lacosamida em um paciente com fatores de risco cardiovascular.

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.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.2361.0081

Responsável Técnico: Lenita A. Alves Gnochí CRF-SP: 14.054

Fabricado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH - Zwickau - Alemanha

Embalado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim am Rhein - Alemanha

Importado por: UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP: 06455-000 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

0302040001R6 Rev. Julho 2015

SAC: 0800-166613





VIMPAT

UCB Biopharma S/A

**Solução oral
10 mL/mg**



VIMPAT lacosamida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Solução oral de 10 mg/mL em embalagem com 200 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

USO ORAL

Contém 1 copo-medida.

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oral contém 10 mg de lacosamida.

Excipientes: glicerol, carboximetilcelulose sódica, sorbitol, macrogol 4000, cloreto de sódio, ácido cítrico anidro, acessulfamo potássico, metilparabeno sódico, flavorizante de morango 501440 (contém propilenoglicol e maltol), mascarador de sabor 501521 (contém propilenoglicol, aspartame, acessulfamo de potássio, maltol e água) e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VIMPAT (lacosamida) é indicado como terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de lacosamida como terapia adjunta 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 adjunta, embora tenha apresentado eficácia similar a 400 mg/dia e os pacientes 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 parciais, foram desenvolvidos para avaliar a segurança e eficácia da lacosamida quando administrada concomitantemente com 1 a 3 medicamentos antiepilépticos em pacientes com crises parciais não controladas, com ou sem generalização secundária. A proporção de pacientes com uma redução de 50% na frequência das convulsões foi 23%, 34% e 40% para placebo, lacosamida 200 mg/dia e lacosamida 400 mg/dia, respectivamente.

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 adjunta em pacientes de 16 a 60 anos de idade com convulsões parciais.

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 convulsões em uma ampla gama de modelos animais de convulsões 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 **VIMPAT** 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 moxifloxicina). **VIMPAT** não prolongou o intervalo QTc e não teve um efeito dose-relacionado ou clinicamente importante no efeito de duração de QRS. **VIMPAT** 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_{max} . O aumento máximo do placebo-substrato no intervalo PR (no T_{max}) 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 **VIMPAT** 400 mg/dia foi 3,1 ms em pacientes com convulsões 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_{max} 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 de 15%.

Metabolismo

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

Os maiores 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 contabilizado 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.

CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 são os principais responsáveis pela formação do metabólito O-desmetil. 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 pobres (PMs, falta de um CYP2C19 funcional). Nenhuma outra enzima foi identificada por estar envolvida no metabolismo da lacosamida.

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 substância inalterada é aproximadamente 13 horas.

A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Seguindo a dose dupla diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançados 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 e 60% em pacientes com insuficiência renal grave e pacientes em estágio terminal de doença renal, que necessitem de hemodíalise quando comparada a sujeitos saudáveis, nos quais a C_{max} 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 hemodiálise é recomendada (ver item Posologia). 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 a 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).

Idosos

Em um estudo com homens e mulheres idosos incluindo 4 pacientes > 75 anos de idade, a AUC foi cerca de 30% e 50% aumentada 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).

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 cardiopressora. 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 nati-mortos e mortes de cachorros durante o parto, 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 metabolitos atravessam facilmente a barreira placentária.

Um estudo foi realizado com administração oral de lacosamida (30, 90 ou 180 mg/kg/dia) em ratos durante o período neonatal e juvenil do desenvolvimento pós natal. Em ratas fêmeas, na dose mais alta, houve uma diminuição reversível no peso cerebral associado a uma diminuição proporcional no peso corporal e uma sugestão de efeito ansiolítico reversível do composto (no teste de campo aberto). Os eventos adversos potenciais no desenvolvimento do sistema nervoso central não puderam ser descartados. O período pós-natal em ratos geralmente corresponde à gravidez tardia em humanos no que diz respeito ao desenvolvimento cerebral. Os níveis de eventos adversos não observados no desenvolvimento do SNC em ratos foram associados com a AUC da lacosamida plasmática aproximadamente 3,9 vezes e 1,4 vezes em humanos no MRHD, no PND7 (dia 7 do pós-natal equivalente ao período gestacional tardio em humanos) e PND48 (equivalente a crianças de 12 anos), respectivamente.

Não houve evidência de carcinogenicidade relacionada ao medicamento em ratos ou camundongos. Ratos e camundongos receberam lacosamida uma vez ao dia por administração oral, por 104 semanas, em doses produzindo exposições plasmáticas (AUC) de até 1 e 3 vezes, respectivamente, a AUC plasmática em humanos na dose humana recomendada (MRHD) de 400 mg/dia.

A lacosamida foi negativa em um teste Ames in vitro e um teste in vivo de micronúcleo de rato e um teste in vivo de síntese de DNA não marcado (UDS). A lacosamida induziu uma resposta positiva no teste in vitro de linfoma de rato em doses excessivamente altas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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



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 problemas de condução conhecidos ou insuficiência cardíaca grave, tais como histórico de infarto do miocárdio ou falha cardíaca.

Bloqueio AV de segundo grau ou maior foi reportado na experiência pós-comercialização. 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).

Os pacientes devem estar conscientes dos sintomas do bloqueio AV de segundo grau ou maior (por exemplo, pulso fraco ou irregular, tontura e desmaio) e dos sintomas de fibrilação atrial e nervosismo (por exemplo, taquicardia, pulso rápido ou irregular, falta de ar). Pacientes devem ser aconselhados a procurar um médico se ocorrer algum desses sintomas.

- 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.

VIMPAT solução oral contém aspartame, uma fonte de fenilalanina. **Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.**

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

Não se sabe se a lacosamida é excretada no leite humano materno. Estudos em animais mostraram a excreção de lacosamida no leite humano.

Como diversos medicamentos são excretados no leite humano, a decisão deve ser feita entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a lacosamida, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

- 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.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR (por exemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos classe I. No entanto, a análise do subgrupo não identificou nos estudos clínicos 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 em 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 antiepilépticos

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

Os estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com convulsões 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 valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam e zonisamida não foram afetados pela ingestão concomitante de lacosamida em qualquer dose.

A análise farmacocinética populacional estimou que o tratamento concomitante com outros medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, em várias doses) reduz a exposição sistêmica geral da lacosamida em 25%.

- 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 co-administrados.

- 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

VIMPAT 10 mg/mL solução oral têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 4 semanas.

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

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

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

VIMPAT 10 mg/mL é uma solução oral límpida ligeiramente viscosa, transparente a ligeiramente corada de amarelo-acastanhado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

O tratamento com lacosamida 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). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica considerando sua farmacocinética (ver item Características Farmacológicas) e o potencial para o aumento de incidência de reações adversas relacionadas ao SNC (ver item Reações Adversas). A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epilépticos.

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

Descontinuação

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

Modo de administração

VIMPAT deve ser tomado duas vezes por dia. O tratamento pode ser iniciado por administração oral ou intravenosa.

VIMPAT pode ser administrado com ou sem alimentos.

VIMPAT 10 mg/mL é apresentado com um copo-medida com marcas de graduação no qual cada 5 mL correspondem a 50 mg de lacosamida.

População especial

- Idosos (a partir dos 65 anos)

Não é necessária redução de dose em pacientes idosos. A experiência de utilização da lacosamida em pacientes idosos é limitada. 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).

- Insuficiência renal

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

Recomenda-se uma dose máxima de 300 mg/dia em pacientes com insuficiência renal grave ($CL_{Cr} \leq 30$ mL/min) e em pacientes com insuficiência renal terminal.

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

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

A titulação da dose deve ser efetuada com cuidado, considerando a coexistência de insuficiência renal. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item Advertências e Precauções).

- População pediátrica

VIMPAT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Baseado na análise de estudos clínicos placebo-controlados em tratamento adjuvante em 1.308 pacientes com crises de convulsão parciais, um total de 6,19% dos pacientes randomizados com lacosamida e 35,2% de pacientes randomizados com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

As reações adversas mais frequentemente relatadas 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 e gastrointestinais geralmente diminuem com o passar do tempo.

Durante todos os estudos controlados, a taxa de descontinuação devido a reações adversas foi 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.

Listagem das reações adversas

A lista abaixo mostra as frequências das reações adversas pelo sistema/órgão que foram relatadas em estudos clínicos. A frequência é definida como se segue: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco comuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

- Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão, estado de confusão, insônia.

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: tontura, dor de cabeça.

Comum: distúrbio cognitivo, nistagmo, distúrbio de equilíbrio, coordenação anormal, falha de memória, tremor, sonolência, disartria, distúrbio de atenção, hipoestesia, parestesia.

- Distúrbios oculares

Muito comum: diplopia.

Comum: visão embaçada.

- Distúrbios auditivos e do labirinto

Comum: vertigem, zumbido.

- Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, constipação, flatulência, dispepsia, boca seca, diarreia.

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: prurido.

- Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo

Comum: espasmos musculares.

- Distúrbios gerais e reações no local da administração

Comum: distúrbio ao andar, astenia, fadiga, irritabilidade, sensação de embriaguez.

- Injúria, envenenamento e complicações do procedimento

Comum: queda, laceração da pele, contusão.

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 pacientes com epilepsia, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio atrioventricular de primeiro grau é pouco frequente, 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 em pacientes com epilepsia tratados com lacosamida.

A taxa de incidência associada à síncope é incomum e, não difere entre os pacientes com epilepsia tratados com lacosamida (0,1%) e os pacientes com epilepsia tratados com placebo (0,3%).

Nos estudos investigacionais de curto prazo de lacosamida em pacientes com epilepsia, não houve casos de fibrilação ou flutter atrial, porém ambos foram relatados em estudos abertos de epilepsia.

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

Administração da dose de ataque

A incidência de reações adversas relacionadas ao SNC tais como tontura pode ser maior após a dose de ataque.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa de sua incidência na população a ser tratada.

- Distúrbios sanguíneos e no sistema linfático
Agranulocitose.

- Distúrbios no sistema imune

Reações de hipersensibilidade ao medicamento.

As reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (também conhecidas como Reações Medicamentosas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, DRESS) foram relatadas em pacientes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Essas reações são variáveis em expressão, porém, são tipicamente presentes com febre e erupção cutânea e podem estar associadas com diferentes sistemas de órgãos. Casos potenciais foram raramente relatados com lacosamida e se houver suspeita de reação de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, a lacosamida deve ser descontinuada.

- Distúrbios psiquiátricos

Tentativa de suicídio, ideação suicida, distúrbio psicótico, alucinação, agressividade, agitação, insônia, euforia.

- Distúrbios cardíacos

Bloqueio atrioventricular, taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia.

- Distúrbios hepato-biliares

Teste de função hepática anormal.

- Distúrbios da pele e do tecidos subcutâneo

Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticária, rash.

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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

- Em estudos clínicos

Os tipos de eventos adversos ocorridos em pacientes expostos a doses supratrapêuticas não foram clinicamente diferentes dos eventos dos pacientes que utilizaram as doses recomendadas de lacosamida.

Em doses de 1200 mg/dia, foram observados sintomas associados ao Sistema Nervoso Central (tontura) e Sistema Gastrointestinal (náusea), e foram solucionados com ajuste de dose.



A maior superdose relatada durante o programa de desenvolvimento clínico da lacosamida foi 12000 mg, administradas conjuntamente com doses tóxicas de vários outros medicamentos antiepiléticos. O paciente esteve inicialmente em estado comatoso com bloqueio atrioventricular e se recuperou completamente, sem sequelas permanentes.

- Experiência pós-comercialização

Após superdoses agudas únicas que variaram entre 1000 mg e 12000 mg, convulsões (crises tônico-clônicas generalizadas, estado epilético) e distúrbios na condução cardíaca foram observados. Foi relatada parada cardíaca fatal após uma superdosagem aguda de 7000 mg de lacosamida em um paciente com fatores de risco cardiovascular.

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.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.2361.0081

Responsável Técnico: Lenita A. Alves Gnochí CRF-SP: 14.054

Fabricado por: Unither Manufacturing LLC - Rochester - EUA

Embalado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim am Rhein - Alemanha

Importado por: UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP: 06455-000 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

0302040011R6 Rev. Julho 2015

SAC: 0800-166613





VIMPAT

UCB Biopharma S/A

**Solução para infusão
10 mL/mg**



VIMPAT lacosamida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Solução para infusão de 10mg/mL em embalagem de 20 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para infusão contém 10 mg de lacosamida.

Excipientes: água para injetáveis, cloreto de sódio, ácido clorídrico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VIMPAT (lacosamida) é indicado como terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 as 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 parciais, foram desenvolvidos para avaliar a segurança e eficácia da lacosamida quando administrada concomitantemente com 1 a 3 medicamentos antiepilépticos em pacientes com crises parciais não controladas, com ou sem generalização secundária. A proporção de pacientes com uma redução de 50% na frequência das convulsões foi 23%, 34% e 40% para placebo, lacosamida 200 mg/dia e lacosamida 400 mg/dia, respectivamente.

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 convulsões parciais.

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 convulsões em uma ampla gama de modelos animais de convulsões 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 **VIMPAT** 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 moxifloxacina). **VIMPAT** não prolongou o intervalo QTc e não teve um efeito importante dose-relacionado ou



cl clinicamente importante no efeito de duração de QRS. **VIMPAT** 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_{max} . O aumento máximo do placebo-substrato no intervalo PR (no T_{max}) 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 **VIMPAT** 400 mg/dia foi 3,1 ms em pacientes com convulsões parciais e 9,4 ms para pacientes com neuropatia diabética.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intravenosa, a C_{max} é alcançada ao final da infusão. A concentração plasmática aumenta proporcionalmente com a administração oral (100-800 mg) e intravenosa (50-300 mg).

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 maiores 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 contabilizado 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.

CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 são os principais responsáveis pela formação do metabólito O-desmetil. 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 pobres (PMs, falta de um CYP2C19 funcional). Nenhuma outra enzima foi identificada por estar envolvida no metabolismo da lacosamida.

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 substância inalterada é aproximadamente 13 horas.

A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Seguindo a dose dupla diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançados 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 e 60% em pacientes com insuficiência renal grave e pacientes em estágio terminal de doença renal, que necessitem de hemodiálise quando comparados a sujeitos saudáveis, nos quais a C_{max} 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). 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 a 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).

Idosos

Em um estudo com homens e mulheres idosos incluindo 4 pacientes > 75 anos de idade, a AUC foi cerca de 30% e 50% aumentada 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).

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 cardiopressora. 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 nati-mortos e mortes de cachorros durante o periparto, 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.

Um estudo foi realizado com administração oral de lacosamida (30, 90 ou 180 mg/kg/dia) em ratos durante o período neonatal e juvenil do desenvolvimento pós natal. Em ratas fêmeas, na dose mais alta, houve uma diminuição reversível no peso cerebral associado a uma diminuição proporcional no peso corporal e uma sugestão de efeito ansiolítico reversível do composto (no teste de campo aberto). Os eventos adversos potenciais no desenvolvimento do sistema nervoso central não puderam ser descartados. O período pós-natal em ratos geralmente corresponde à gravidez tardia em humanos no que diz respeito ao desenvolvimento cerebral. Os níveis de eventos adversos não observados no desenvolvimento do SNC em ratos foram associados com a AUC da lacosamida plasmática aproximadamente 3,9 vezes e 1,4 vezes em humanos no MRHD, no PND7 (dia 7 do pós-natal equivalente ao período gestacional tardio em humanos) e PND48 (equivalente a crianças de 12 anos), respectivamente.

Não houve evidência de carcinogenicidade relacionada ao medicamento em ratos ou camundongos. Ratos e camundongos receberam lacosamida uma vez ao dia por administração oral, por 104 semanas, em doses produzindo exposições plasmáticas (AUC) de até 1 e 3 vezes, respectivamente, a AUC plasmática em humanos na dose humana recomendada (MRHD) de 400 mg/dia.

A lacosamida foi negativa em um teste Ames in vitro e um teste in vivo de micronúcleo de rato e um teste in vivo de síntese de DNA não marcado (UDS). A lacosamida induziu uma resposta positiva no teste in vitro de linfoma de rato em doses excessivamente altas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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 problemas de condução conhecidos ou insuficiência cardíaca grave, tais como histórico de infarto do miocárdio ou falha cardíaca.

Bloqueio AV de segundo grau ou maior foi relatado na experiência pós-comercialização. 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 abertos e na experiência pós-comercialização (ver item Reações Adversas).

Os pacientes devem estar conscientes dos sintomas do bloqueio AV de segundo grau ou maior (por exemplo, pulso fraco ou irregular, tontura e desmaio) e dos sintomas de fibrilação atrial e nervosismo (por exemplo, palpitação, pulso rápido ou irregular, falta de ar). Pacientes devem ser aconselhados a procurar um médico se ocorrer algum desses sintomas.

- 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.

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

Não se sabe se a lacosamida é excretada no leite humano materno. Estudos em animais mostraram a excreção de lacosamida no leite humano.

Como diversos medicamentos são excretados no leite humano, a decisão deve ser feita entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a lacosamida, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

- 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.

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.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR (por exemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos classe I. No entanto, a análise do subgrupo não identificou nos estudos clínicos 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 valproico (600 mg/dia). As concentrações plasmáticas de lacosamida não foram afetadas pela carbamazepina ou pelo ácido valproico.

Os estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com convulsões 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 valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam e zonisamida não foram afetados pela ingestão concomitante de lacosamida em qualquer dose.

As concentrações plasmáticas da lacosamida não foram afetadas pela carbamazepina ou ácido valproico. A análise farmacocinética populacional 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%.

- 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

VIMPAT 10mg/mL solução para infusão têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Ver item Posologia para condições de armazenamento e validade em uso.

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

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

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

VIMPAT 10mg/mL solução para infusão é um líquido límpido, incolor e sem cheiro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

O tratamento com lacosamida 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). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica considerando sua farmacocinética (ver item Características Farmacológicas) e o potencial para o aumento de incidência de reações adversas relacionadas ao SNC (ver item reações adversas). A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epiléticos.

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

Descontinuação

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

Modo de administração

VIMPAT deve ser administrado duas vezes por dia. O tratamento com **VIMPAT** pode ser iniciado tanto por via oral como por via intravenosa. **VIMPAT** solução para infusão pode também ser uma alternativa para pacientes quando a administração oral está temporariamente inviável.

A solução para infusão deve ser administrada durante um período de 15 a 60 minutos, duas vezes por dia. **VIMPAT** solução para infusão pode ser administrado por via intravenosa sem diluição ou diluída nas soluções cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), glicose 50 mg/mL (5%) ou solução de lactato de Ringer. A conversão de administração de/para, via oral/via intravenosa pode ser feita diretamente, sem titulação. A dose diária total e a administração 2 vezes ao dia devem ser mantidas. Existe experiência de administração de duas infusões de **VIMPAT**, por dia, até 5 dias.

Este medicamento é de uso único e qualquer fração não utilizada deve ser descartada.

Quando diluído **VIMPAT** demonstrou estabilidade físico-química por 24 horas nas condições de temperatura abaixo de 25°C, armazenado em frascos de vidro ou bolsas de PVC.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se for não usado imediatamente, o tempo de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do profissional de saúde. **VIMPAT** não deve ficar mais que 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

População especial

- Idosos (a partir dos 65 anos)

Não é necessária redução de dose em pacientes idosos.

A experiência de utilização da lacosamida em pacientes idosos é limitada. 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).



- Insuficiência renal

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

Recomenda-se uma dose máxima de 300 mg/dia em pacientes com insuficiência renal grave ($CL_{cr} \leq 30$ mL/min) e em pacientes com insuficiência renal terminal.

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

Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

A titulação da dose deve ser efetuada com cuidado, considerando a coexistência de insuficiência renal. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item Advertências e Precauções).

- População pediátrica

VIMPAT não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Baseado na análise de estudos clínicos placebo-controlados em tratamento adjuvante em 1.308 pacientes com crises de convulsão parciais, um total de 6,19% dos pacientes randomizados com lacosamida e 35,2% de pacientes randomizados com placebo relataram pelo menos uma reação adversa.

As reações adversas mais frequentemente relatadas 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 e gastrointestinais geralmente diminuem com o passar do tempo.

Durante todos os estudos controlados a taxa de descontinuação devido a reações adversas foi 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.

Listagem das reações adversas

A lista abaixo mostra as frequências das reações adversas pelo sistema/órgão que foram relatadas em estudos clínicos. A frequência é definida como se segue: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco comuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

- Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão, estado de confusão, insônia.

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: tontura, dor de cabeça.

Comum: distúrbio cognitivo, nistagmo, distúrbio de equilíbrio, coordenação anormal, falha de memória, tremor, sonolência, disartria, distúrbio de atenção, hipoestesia, parestesia.

- Distúrbios oculares

Muito comum: diplopia.

Comum: visão embaçada.

- Distúrbio auditivos e do labirinto

Comum: vertigem, zumbido.

- Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, constipação, flatulência, dispepsia, boca seca, diarreia.

- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo

Comum: prurido.



- Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo
Comum: espasmos musculares.

- Distúrbios gerais e reações no local da administração
Comum: distúrbio ao andar, astenia, fadiga, irritabilidade, sensação de embriaguez.

- Injúria, envenenamento e complicações do procedimento
Comum: queda, laceração da pele, contusão.

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 pacientes com epilepsia, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio atrioventricular de primeiro grau é pouco frequente, 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 em pacientes com epilepsia tratados com lacosamida.

A taxa de incidência associada à síncope é incomum e não difere entre os pacientes com epilepsia tratados com lacosamida (0,1%) e os pacientes com epilepsia tratados com placebo (0,3%).

Nos estudos investigacionais de curto prazo de lacosamida em pacientes com epilepsia, não houve casos de fibrilação ou flutter atrial, porém ambos foram relatados em estudos abertos de epilepsia.

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

Administração intravenosa

As reações adversas com administração intravenosa geralmente são similares com aquelas observadas com a formulação oral, embora a administração intravenosa tenha sido associada com reações adversas locais tais como dor no local da injeção ou desconforto (2,5%), irritação (1%) e eritema (0,5%).

Administração da dose de ataque

A incidência de reações adversas relacionadas ao SNC tais como tontura pode ser maior após a dose de ataque.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente às reações adversas reportadas durante os estudos clínicos listadas acima, as seguintes reações adversas foram reportadas na experiência pós-comercialização. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa de sua incidência na população a ser tratada.

- Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático
Agranulocitose.

- Distúrbios do sistema imune
Reações de hipersensibilidade ao medicamento.
As reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (também conhecidas como Reações Medicamentosas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, DRESS) foram relatadas em pacientes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Essas reações são variáveis em expressão, porém, são tipicamente presentes com febre e erupção cutânea e podem estar associadas com diferentes sistemas de órgãos. Casos potenciais foram raramente relatados com lacosamida e se houve suspeita de reação de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, a lacosamida deve ser descontinuada.

- Distúrbios psiquiátricos
Tentativa de suicídio, ideias suicidas, distúrbio psicótico, alucinação, agressividade, agitação, insônia, euforia.

- Distúrbios cardíacos
Bloqueio atrioventricular, taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia.

- Distúrbios hepato-biliares
Teste de função hepática anormal.

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticária, rash.

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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

- Em estudos clínicos

Os tipos de eventos adversos ocorridos em pacientes expostos a doses supratrapêuticas não foram clinicamente diferentes dos eventos dos pacientes que utilizaram as doses recomendadas de lacosamida.

Em doses de 1200 mg/dia, foram observados sintomas associados ao Sistema Nervoso Central (tontura) e Sistema Gastrointestinal (náusea), e foram solucionados com ajuste de dose.

A maior superdose relatada durante o programa de desenvolvimento clínico da lacosamida foi 12000 mg, administradas conjuntamente com doses tóxicas de vários outros medicamentos antiepiléticos. O paciente esteve inicialmente em estado comatoso com bloqueio atrioventricular e se recuperou completamente, sem sequelas permanentes.

- Experiência pós-comercialização

Após superdoses agudas únicas que variaram entre 1000 mg e 12000 mg, convulsões (crises tônico-clônicas generalizadas, estado epilético) e distúrbios na condução cardíaca foram observados. Foi relatada parada cardíaca fatal após uma superdosagem aguda de 7000 mg de lacosamida em um paciente com fatores de risco cardiovascular.

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.

III) DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.2361.0081

Responsável Técnico: Lenita A. Alves Gnochí CRF-SP: 14.054

Fabricado por: UCB Pharma SA - Braine-l'Alleud - Bélgica

Embalado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim am Rhein - Alemanha

Importado por: Meizler UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP: 06455-000 - Barueri – SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

OU

Fabricado por: Patheon Italia S.p.A. - Monza - Itália

Embalado por: Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim am Rhein - Alemanha

Importado por: UCB Biopharma S.A.

Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP: 06455-000 - Barueri – SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

0302040012R6 Rev. Julho 2015

SAC: 0800-166613





Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações das bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2014	1126046/14-7	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2013	0165985/13-5	1458 – Medicamento Novo – Registro de Medicamento Novo	24/02/2014	-	-	-
07/01/2015	0010023/15-4	10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8 – Quais os males que este medicamento pode me causar? 6 – Interações Medicamentosas 9 – Reações Adversas 10 - Superdose	VP/VPS	Comprimido, solução oral e solução para infusão.
14/07/2015	-	10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	-	-	-	-	- Alteração da razão social; - Alteração do logo da empresa; - Alteração do logo do SAC.	VP/VPS	Comprimido, solução oral e solução para infusão.

[illegible]