LACOTEM (lacosamida)

Comprimido Revestido

50 mg, 100 mg e 200 mg

LACOTEM
lacosamida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos
Lacotem 50 mg é apresentado em embalagem contendo 14 ou 30 comprimidos revestidos.
Lacotem 100 mg é apresentado em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.
Lacotem 200 mg é apresentado em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de Lacotem contém:
lacosamida ..... 50 mg
Excipientes: hiprolose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, macrogol, hipromelose, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

lacosamida ..... 100 mg
Excipientes: hiprolose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, macrogol, hipromelose, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

lacosamida ..... 200 mg
Excipientes: hiprolose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnésio, azul de indigotina, macrogol, hipromelose, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Lacotem (lacosamida) é indicado para:
- Monoterapia no tratamento de crises de início focal/parcial com ou sem generalização secundária em pacientes com epilepsia a partir de 16 anos de idade.
- Terapia adjuvante no tratamento de:
  - crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia.
  - crises tônico-clônicas de início generalizado em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Monoterapia
A eficácia da lacosamida como monoterapia foi estabelecida em um estudo comparativo duplo-cego, grupo paralelo, de não inferioridade com a carbamazepina CR em 886 pacientes com 16 anos ou mais com epilepsia recente ou recentemente diagnosticada. Os pacientes deveriam apresentar crises focais/parciais não provocadas ou crises generalizadas tônico-clônicas. Os pacientes foram randomizados com carbamazepina CR ou lacosamida. A dose foi baseada na resposta à dose e mantida entre 400 e 1200 mg/dia para carbamazepina CR e 200 – 600 mg/dia para lacosamida. A duração do tratamento foi de cerca de 121 semanas dependendo da resposta. As taxas estimadas de 6 meses livre de crises foram 89,8% para pacientes tratados com lacosamida e 91,1% para pacientes tratados com carbamazepina CR utilizando o método de análise Kaplan-Meier. A diferença absoluta ajustada entre o tratamento foi de -1,3% (95% CI: -5,5, 2,8). O método Kaplan-Meier estimou uma ausência de crise de 12 meses em 77,8% dos pacientes tratados com lacosamida e 82,7% para pacientes tratados com carbamazepina.
As taxas de 6 meses de ausência de crises em pacientes idosos com 65 anos ou mais (n=119 pacientes no total) foram similares em ambos os tratamentos. As taxas foram também similares àquelas observadas na população geral. Na população idosa, a dose de manutenção da lacosamida foi 200 mg/dia em 55 indivíduos (88,7%), 400 mg/dia em 6 indivíduos (9,7%) e a dose foi aumentada acima de 400 mg/dia em 1 indivíduo (1,6%).

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

Crises tônico-clônicas de início generalizado
A eficácia da lacosamida como terapia adjuvante em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada que apresentam crises tônico-clônicas de início generalizado foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado de 24 semanas. O estudo consistiu em um período basal de 12 semanas, um período de basal prospectivo de 4

semanas e um período de tratamento de 24 semanas (que incluiu um período de titulação de 6 semanas e um período de manutenção de 18 semanas). Os pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos evidenciando pelo menos 3 crises tônico-clônicas de início generalizado documentados durante o período basal combinado de 16 semanas, foram randomizados 1 a 1 para receber lacosamida ou placebo (lacosamida n=121, placebo n=121).
Os pacientes foram tratados com um regime de dose fixa. A dosagem foi iniciada com uma dose de 2 mg/kg/dia em pacientes com peso inferior a 50 kg ou 100 mg/dia em pacientes com peso de 50 kg ou mais em duas doses divididas. Durante o período de titulação, as doses de lacosamida foram ajustadas em incrementos de 2 mg/kg/dia em pacientes com peso inferior a 50 kg ou 100 mg/dia em pacientes com peso de 50 kg ou mais em intervalos semanais, para atingir a dose alvo do período de manutenção de 12 mg/dia kg/dia em pacientes com peso inferior a 30 kg, 8 mg/kg/dia em pacientes entre 30 e 50 kg ou 400 mg/dia em pacientes com peso igual ou superior a 50 kg.
O desfecho primário de eficácia (pacientes no conjunto completo de análise: lacosamida n=118, placebo n=121) foi o tempo para a segunda crise tônico-clônicas de início generalizado durante o período de tratamento de 24 semanas. O risco de desenvolver a segunda crise tônico-clônicas de início generalizado no grupo da lacosamida foi significativamente menor estatisticamente do que no grupo do placebo durante o período de tratamento de 24 semanas (hazard ratio = 0,540, 95% IC de hazard ratio: 0,377 - 0,774, valor de p <0,001).
Durante o período de tratamento de 24 semanas, a proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na frequência de crises tônico-clônicas de início generalizado por 28 dias desde do período basal até o período de tratamento foi de 68,1% no grupo da lacosamida em comparação com 46,3% no grupo do placebo; a proporção de pacientes com redução de pelo menos 75% na frequência de crises tônico-clônicas de início generalizado por 28 dias desde o período basal até o período de tratamento foi de 57,1% no grupo de lacosamida em comparação com 36,4% no grupo do placebo.
O principal desfecho secundário de eficácia foi a ausência de crises tônico-clônicas de início generalizado durante o período de tratamento de 24 semanas. A curva de Kaplan-Meier ajustada estima que a taxa de ausência de crises em 24 semanas foi de 31,3% no grupo da lacosamida e 17,2% no grupo do placebo. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi de 14,1% (95% IC: 3,2, 25,1, valor de p =0,011). Durante o período de tratamento de 24 semanas, 27,5% dos pacientes tratados com lacosamida ficaram livres de crises tônico-clônicas de início generalizado em comparação com 13,2% dos pacientes com placebo. Com a continuidade do tratamento a longo prazo, 69,0% dos pacientes se mostraram livres de crises tônico-clônicas de início generalizado por pelo menos 24 semanas e 36,7% se mostraram livres de crises tônico-clônicas de início generalizado por pelo menos 52 semanas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de ação
O mecanismo de ação preciso pelo qual a lacosamida exerce seu efeito antiepiléptico em humanos ainda precisa ser totalmente elucidado.
Estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostraram que a lacosamida seletivamente aumenta a inativação lenta de canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em estabilização de membranas neuronais hiperexcitáveis.

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

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

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

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

Metabolismo
95% da dose é excretada na urina como fármaco e metabólitos. O metabolismo da lacosamida não foi completamente elucidado.
Os principais componentes excretados na urina foram lacosamida inalterada (aproximadamente 40% da dose) e seu metabólito O-desmetil menos de 30%. Uma fração polar tida como derivado da serina foi quantificada em cerca de 20% na urina, mas foi detectado somente em pequenas quantidades (0-2%) no plasma humano de alguns pacientes. Pequenas quantidades (0,5-2%) de metabólitos adicionais foram encontradas na urina.
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 lentos (PMs [*poor metabolizers]*, 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 de aproximadamente 13 horas.
A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Seguindo as duas tomadas diárias, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas após um período de 3 dias. A concentração plasmática aumenta com um fator de acúmulo de aproximadamente 2.
Uma dose de ataque de 200 mg aproxima-se às concentrações do estado de equilíbrio comparáveis a uma administração de 100 mg duas vezes ao dia.

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

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

Insuficiência renal
A AUC da lacosamida foi aumentada em aproximadamente 30% em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave e pacientes em estágio terminal de doença renal, que necessitavam de hemodiálise, a AUC teve aumento de 60% quando comparados a sujeitos saudáveis, nos quais a $C_{máx}$ permaneceu inalterada.
A lacosamida foi efetivamente removida do plasma por hemodiálise. Após um tratamento de hemodiálise de 4 horas, a AUC de lacosamida foi reduzida em aproximadamente 50%. Assim, a suplementação da dose após a hemodiálise é recomendada (ver item 8 Posologia e Modo de Usar). A exposição ao metabólito O-desmetil foi severamente aumentada em pacientes com insuficiência renal moderada e grave. Na ausência de hemodiálise em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, os níveis foram aumentados e continuaram aumentando durante as 24 horas da amostragem. É desconhecido se a exposição aumentada ao metabólito em pacientes no estágio terminal da doença poderia causar um aumento dos eventos adversos, mas nenhuma atividade farmacológica do metabólito foi identificada.

Insuficiência hepática
Os pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B) demonstraram uma maior concentração plasmática de lacosamida (aproximadamente 50% a mais do que a AUC normal). A alta exposição foi parcialmente devida à função renal reduzida nos pacientes estudados. Estima-se que a redução na depuração não renal em pacientes do estudo leve a um aumento de 20% na AUC de lacosamida.
A farmacocinética de lacosamida não foi avaliada na insuficiência hepática grave (ver item 8 Posologia e Modo de Usar).

Idosos
Em um estudo com homens e mulheres idosos incluindo 4 pacientes > 75 anos de idade, a AUC foi cerca de 30% e 50% maior em comparação a jovens adultos, respectivamente. Isto está parcialmente relacionado com o menor peso corporal. A diferença normal de peso corpóreo é 26% e 23%, respectivamente. Uma variabilidade aumentada na exposição também foi observada. A depuração renal de lacosamida foi apenas um pouco reduzida nos idosos participantes deste estudo.
Uma redução de dose geral não é considerada necessária a menos que seja indicada devido à redução da função renal (ver item 8 Posologia e Modo de Usar).

Dados de segurança pré-clínica
Nos estudos de toxicidade, as concentrações plasmáticas obtidas de lacosamida foram similares ou somente marginalmente maiores do que aquelas observadas em pacientes, o que deixa margens baixas ou não existentes para a exposição humana.
Um estudo farmacológico de segurança com administração intravenosa de lacosamida em cachorros anestesiados mostrou aumentos transitórios no intervalo PR e na duração do complexo QRS e diminuição na pressão sanguínea mais comumente devido à ação cardiodepressora. Essas mudanças transitórias tiveram início na mesma faixa de concentração da dose máxima clinicamente recomendada. Foram observadas em cachorros anestesiados e macacos *Cynomolgus*, em doses intravenosas de 15-60 mg/kg, a diminuição da condutividade atrial e ventricular, bloqueio atrioventricular e dissociação atrioventricular.
Foram observadas em estudos de toxicidade de dose repetida ligeiras alterações hepáticas reversíveis em ratos a partir de cerca de 3 vezes a exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento do peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e triglicérides. Não foi observada qualquer outra alteração histopatológica, além da hipertrofia dos hepatócitos.
Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, em roedores e coelhos, não foi observado efeito teratogênico, mas verificou-se aumento no número de natimortos e mortes de cachorros durante o período perinatal, assim como uma ligeira redução do número de filhotes vivos por ninhada e da massa corporal dos filhotes, para doses maternas tóxicas em ratos, correspondentes a níveis de exposição sistêmica semelhantes aos esperados durante a exposição clínica. Os dados sobre o potencial embriofetotóxico e teratogênico da lacosamida são insuficientes uma vez que não foi possível testar níveis mais elevados de exposição em animais, devido à toxicidade materna.
Estudos em ratos revelaram que a lacosamida e/ou os seus metabólitos atravessam facilmente a barreira placentária.
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, 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 via oral, durante 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

Lacotem (lacosamida) é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo (lacosamida) ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Tontura

O tratamento com lacosamida foi associado à tontura, o que pode aumentar a ocorrência de ferimento acidental ou quedas. Assim, os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos do medicamento (ver item 9. Reações Adversas).

- Ritmo cardíaco e condução

Nos estudos clínicos foram observados prolongamentos no intervalo PR com o uso de lacosamida.
A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes com condições pró-arrítmicas tais como pacientes com problemas cardíacos conhecidos ou problemas cardíacos severos (por exemplo, isquemia do miocárdio/infarto, insuficiência cardíaca, doença cardíaca estrutural ou canalopatias cardíacas relacionadas ao sódio) ou pacientes tratados com medicamentos que afetam a condução cardíaca, incluindo antiarrítmicos ou bloqueadores do canal de sódio.
Nos estudos placebo controlados de lacosamida em pacientes epilépticos, fibrilação atrial ou taquicardia não foram relatados; no entanto, ambos foram relatados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização (ver item Reações Adversas).
Na experiência pós-comercialização, bloqueio AV (incluindo os de segundo grau ou bloqueio AV maior) foi reportado. Em pacientes com condições pró-arrítmicas, taquiarritmia ventricular foi raramente reportada. Em casos raros, estes eventos levaram a assístole, parada cardíaca e morte em pacientes com condições pró-arrítmicas subjacentes.
Os pacientes devem estar conscientes dos sintomas da arritmia cardíaca (por exemplo, pulso fraco, acelerado ou irregular, palpitações, falta de ar, tontura e desmaio). Pacientes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediatamente se ocorrer algum desses sintomas.
Em pacientes que desenvolverem arritmia cardíaca severa, a lacosamida deve ser descontinuada e deve ser realizada uma análise clínica de risco/benefício antes de um possível reinício de terapia.

- Ideias e comportamento suicidas

Foram notificados ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com medicamentos antiepilépticos para diversas indicações. Uma metanálise de ensaios randomizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos 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

A lacosamida é excretada no leite humano materno.
A decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a lacosamida deve ser feita levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

- Fertilidade

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

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.

Oriente 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: Lacotem 50 mg contém os corantes óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto e dióxido de titânio.

Atenção: Lacotem 100 mg contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Atenção: Lacotem 200 mg contém os corantes azul de indigotina e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR (incluindo medicamentos antiepilépticos bloqueadores do canal de sódio) e em pacientes tratados com medicamentos antiarrítmicos. No entanto, a análise do subgrupo em estudos clínicos não identificou um aumento na magnitude do prolongamento PR em pacientes com administração concomitante de carbamazepina ou lamotrigina.

- Dados *in vitro*
Os dados disponíveis sugerem que a lacosamida possui um baixo potencial de interação.
Estudos de metabolismo in vitro indicam que a lacosamida não induz a atividade enzimática das isoformas do citocromo P450, CYP1A2, 2B6 e 2C9, 2C19 e 3A4. A lacosamida não inibiu CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 nas concentrações plasmáticas observadas nos estudos clínicos.
Dados *in vitro* sugerem que a lacosamida possui potencial para inibir CYP2C19 em concentrações terapêuticas.
A lacosamida não foi um substrato ou inibidor da glicoproteína-P.

- Dados *in vivo*
Dados clínicos indicam que a lacosamida não inibe ou induz CYP2C19 e 3A4.
Além disso, um estudo de interação com omeprazol (inibidor CYP2C19) não demonstrou alterações relevantes nas concentrações plasmáticas de lacosamida e nenhum efeito inibidor na farmacocinética do omeprazol.

- Medicamentos antiepilépticos
Em estudos de interação, a lacosamida (400 mg/dia) não influenciou significativamente as concentrações plasmáticas da carbamazepina (400 mg/dia) nem do ácido valpróico (600 mg/dia). As concentrações plasmáticas de lacosamida não foram afetadas pela carbamazepina ou pelo ácido valpróico.
Os estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com crises focais/parciais mostraram que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado de monohidróxi-oxcarbazepina (MHD), fenitoína, ácido valpróico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam e zonisamida não foram afetados pela ingestão concomitante de lacosamida em qualquer dose.
A análise farmacocinética populacional 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 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).
O 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
Lacotem (lacosamida) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).

Número de lote e datas de fabricação: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Lacotem 50 mg: comprimido revestido oval, biconvexos, lisos e de cor rosa.
Lacotem 100 mg: comprimido revestido oval, biconvexos, lisos e de cor amarela.
Lacotem 200 mg: comprimido revestido oval, biconvexos, lisos e de cor azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Monoterapia (no tratamento de crises focais/parciais)
A dose inicial de Lacotem (lacosamida) recomendada é 100 mg duas vezes ao dia (200 mg/dia).
Dependendo da resposta e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em 50 mg duas vezes ao dia (100 mg/dia) em intervalos semanais até uma máxima dose de manutenção recomendada de 200 mg duas vezes ao dia (400 mg/dia).
Para pacientes que alcançaram uma dose superior a 400 mg/dia e que precisam de medicamentos antiepilépticos adicionais, a posologia recomendada a ser seguida é a da terapia adjuvante descrita a seguir.

Terapia adjuvante (no tratamento de crises focais/parciais ou no tratamento de crises tônico-clônicas de início generalizado)
A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia após uma semana.
Dependendo da resposta clínica e 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).
Para pacientes que fazem uso da terapia adjuvante que serão convertidos para a monoterapia, uma vez que a dose de manutenção tenha sido administrada por pelo menos 3 dias, recomenda-se a retirada gradual das drogas antiepilépticas concomitantes durante pelo menos 6 semanas.
Se o paciente estiver fazendo uso de mais de uma droga antiepiléptica, as drogas antiepiléticas devem ser retiradas de maneira sequencial. A eficácia e segurança da lacosamida não foram estabelecidas para conversão simultânea para a monoterapia de duas ou mais drogas antiepilépticas.

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

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

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

Modo de administração
Lacotem deve ser tomado duas vezes por dia, com intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses. O tratamento com lacosamida pode ser iniciado por administração oral. A lacosamida solução para infusão pode também ser uma alternativa para pacientes quando a administração oral está temporariamente inviável.
Se uma dose for esquecida, o paciente deve ser instruído a tomá-la imediatamente e, em seguida, tomar a próxima dose de Lacotem no horário regularmente programado. Se o paciente perceber a dose esquecida dentro de 6 horas da próxima dose, ele deve ser orientado a esperar para tomar a próxima dose de Lacotem no horário regularmente agendado. Os pacientes não devem tomar uma dose dupla.

Lacotem pode ser administrado com ou sem alimentos.
Os comprimidos revestidos de Lacotem não devem ser partidos.

População especial
- Idosos (a partir dos 65 anos)
Não é necessária redução de dose em pacientes idosos.
Deve ser levada em conta a redução da depuração renal associada à idade com aumento dos níveis AUC em pacientes idosos (ver item 5. Advertências e precauções).
Existem dados clínicos limitados em pacientes idosos com epilepsia utilizando doses maiores do que 400 mg/ dia.

- Insuficiência renal
Não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (CLcr > 30 mL/min).
Recomenda-se uma dose máxima de 300 mg/dia em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr ≤ 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

Uma dose máxima de 300 mg/dia é recomendada para 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 5. Advertências e precauções). A lacosamida deve ser administrada a pacientes portadores de insuficiência hepática grave apenas quando os benefícios terapêuticos esperados superarem possíveis riscos. A posologia e administração devem ser ajustadas e os sintomas do paciente observados cuidadosamente.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos
Baseado na análise de estudos clínicos placebo-controlados em tratamento adjuvante em 1.855 pacientes com crises focais/parciais, as reações adversas mais frequentemente relatadas (≥ 10%) no tratamento com lacosamida foram tonturas e dor de cabeça. 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.
Em todos os estudos controlados a taxa de descontinuação devido a reações adversas foi 15,1% para pacientes randomizados com lacosamida e 5,5% para pacientes randomizados com placebo. A reação adversa mais comum que resultou em descontinuação da terapia com lacosamida foi tontura.
O perfil de segurança da lacosamida relatado nos estudos clínicos de conversão em monoterapia foi similar ao perfil de segurança relatado nos estudos clínicos placebo-controlados em tratamento adjuvante. A taxa de descontinuação devida a reações adversas foi 16,2% para pacientes randomizados para a lacosamida nas doses recomendadas de 300 e 400 mg/dia. A reação adversa mais comum que resultou em descontinuação da terapia com lacosamida foi tontura. Tontura, cefaleia, náusea, sonolência e fadiga foram todas reações relatadas com menor incidência durante a fase de retirada dos medicamentos antiepilépticos e fase de monoterapia em comparação com a fase de titulação (ver item Resultados de Eficácia).
Baseado na análise de dados de um estudo clínico de não inferioridade para monoterapia comparando a liberação controlada de lacosamida e carbamazepina (CR), as reações adversas mais comuns foram dor de cabeça e tontura. A taxa de descontinuação devido a reações adversas foi de 10,6% para pacientes que utilizavam lacosamida e 15,6% para pacientes randomizados com carbamazepina CR.

O perfil de segurança da lacosamida relatado no estudo conduzido em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada que apresentam crises tônico-clônicas de início generalizado foi consistente com o perfil de segurança relatado nos ensaios clínicos controlados por placebo em crises focais/parciais. A reação adversa adicional relatada em pacientes com crises tônico clônicas de início generalizado foram crises mioclônicas (2,5% no grupo da lacosamida e 0% no grupo do placebo). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram tonturas e sonolência. As reações adversas mais comuns que resultaram na descontinuação da terapia com lacosamida foram tontura e ideação suicida. A taxa de descontinuação devido as reações adversas foram de 9,1% no grupo da lacosamida e 4,1% no grupo do placebo.

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 (≥ 1/10), comuns (≥ 1/100 a < 1/10), incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

- Distúrbios do sistema imunológico
Incomum: reações de hipersensibilidade ao medicamento.

- Distúrbios psiquiátricos
Comum: depressão, estado de confusão, insônia.
Incomum: tentativa de suicídio, ideação suicida, distúrbio psicótico, alucinação, agressividade, agitação, euforia.

- Distúrbios do sistema nervoso
Muito comum: tontura, dor de cabeça.
Comum: crise mioclônica, ataxia, nistagmo, distúrbio de equilíbrio, falha de memória, tremor, sonolência, disartria, hipoestesia, parestesia.
Incomum: síncope, distúrbio cognitivo, coordenação anormal, distúrbio de atenção.

- Distúrbios oculares
Comum: diplopia, visão embaçada.

- Distúrbios auditivos e do labirinto
Comum: vertigem, tinido.

- Distúrbios cardíacos
Incomum: bloqueio atrioventricular, bradicardia.

- Distúrbios gastrointestinais
Comum: náusea, vômito, constipação, flatulência, dispepsia, boca seca, diarreia.

- Distúrbios hepatobiliares
Incomum: teste de função hepática anormal.

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comum: prurido, *rash*.
Incomum: urticária.

- Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo
Incomum: espasmos musculares.

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

- Complicações de intervenções relacionadas a lesões e intoxicações
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 estudos clínicos para tratamento adjuvante em pacientes com epilepsia, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio atrioventricular de primeiro grau é incomum, 0,7%, 0,6%, 0,5% e 0% para a lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg e placebo, respetivamente. Não foram observados bloqueios atrioventriculares de 2º grau ou superior em pacientes com epilepsia tratados com lacosamida.
A taxa de incidência associada à síncope nos estudos clínicos (combinados) para tratamento adjuvante é incomum e não difere entre os pacientes com epilepsia tratados com lacosamida (n=1.307, 0,2%) e os pacientes com epilepsia tratados com placebo (n=548, 0,4%).
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 placebo-controlados com lacosamida em pacientes adultos com crises focais/parciais, que estavam tomando 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Aumentos da ALT foram relatados em 0,5% (6/1.307) dos pacientes que tomaram lacosamida e em 1,1% (6/548) 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.

População idosa
No estudo de comparação da monoterapia utilizando lacosamida e carbamazepina CR, o perfil de segurança de lacosamida em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) aparenta ser similar ao observado em pacientes com menos de 65 anos. No entanto, uma incidência maior (≥ 5% de diferença) de queda, diarreia e tremor foi reportada em pacientes idosos comparado a adultos jovens.

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
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 antiepilépticos. 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 do sistema nervoso
Discinesia, crise epiléptica. Somente alguns casos de piora de crises epilépticas (incluindo a ocorrência de estado de mal epiléptico) foram reportados.
- Distúrbios cardíacos
Taquiarritmia ventricular, *flutter* atrial, fibrilação atrial.

- Distúrbios hepatobiliares
Aumento de enzimas hepáticas (maior que 2 vezes o limite superior normal).

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

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

10. SUPERDOSE

Sintomas
Os sintomas observados após uma superdose acidental ou intencional de lacosamida são primariamente associados ao sistema nervoso central e gastrointestinal.
• Os tipos de eventos adversos ocorridos em pacientes expostos a doses acima de 400 mg até 800 mg não foram clinicamente diferentes dos eventos dos pacientes que utilizaram as doses recomendadas de lacosamida.

• Os eventos reportados após uma administração superior a 800 mg são: tontura, náusea, convulsões (generalizadas tônico-clônicas, *status epilepticus*). Distúrbios de condução cardíaca, choque e coma também foram observados. Fatalidades foram relatadas em pacientes após ingestão de superdose aguda única de vários gramas de lacosamida.

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2214.0108

Produzido por:
Monte Verde S.A.
San Juan – Argentina

Importado e Registrado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba- SP
CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

VPS 0044/07

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/06/2026.