

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 200 mg de lacosamida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

50 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,105 mg de lecitina (soja)
100 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,210 mg de lecitina (soja)
150 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,315 mg de lecitina (soja)
200 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,420 mg de lecitina (soja)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, cor-de-rosa, aproximadamente com 10,3 x 4,8 mm, com a gravação “L” num lado e “50” do outro lado.

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor amarelo escuro, aproximadamente com 13,0 x 6,0 mm, com a gravação “L” num lado e “100” do outro lado.

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor salmão, aproximadamente com 15,0 x 6,9 mm, com a gravação “L” num lado e “150” do outro lado.

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, azuis, aproximadamente com 16,4 x 7,6 mm, com a gravação “L” num lado e “200” do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lacosamida Accord é indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade com epilepsia.

Lacosamida Accord é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade com epilepsia;
- no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

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

<u>Crianças a partir de 2 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg*</u>		
Dose inicial	Titulação (passos incrementais)	Dose máxima recomendada

Monoterapia e Terapêutica adjuvante: 1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia)	1 mg/kg duas vezes por dia (2 mg/kg/dia) em intervalos semanais	Monoterapia: - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes ≥ 10 kg a < 40 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes ≥ 40 kg a < 50 kg
		Terapêutica adjuvante: - até 6 mg/kg duas vezes por dia (12 mg/kg/dia) em doentes ≥ 10 kg a < 20 kg - até 5 mg/kg duas vezes por dia (10 mg/kg/dia) em doentes ≥ 20 kg a < 30 kg - até 4 mg/kg duas vezes por dia (8 mg/kg/dia) em doentes ≥ 30 kg a < 50 kg
* Crianças com peso inferior a 50 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com lacosamida 10 mg/ml xarope.		

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos *Monoterapia (no tratamento de crises parciais)*

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas.

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

Em doentes que alcançaram uma dose superior a 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia) e que necessitam de um medicamento antiepilético adicional, a posologia recomendada para a terapêutica adjuvante indicada abaixo é a que deve ser administrada.

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

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

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

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

Monoterapia (no tratamento de crises de início parcial)

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

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

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

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

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

Em adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos, o tratamento com lacosamida pode também ser iniciado com uma dose de carga única de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas mais tarde, de uma dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) como terapêutica de manutenção. Devem ser instituídos ajustes de dose subsequentes de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, tal como descrito acima. A dose de carga pode ser iniciada em doentes nos quais o médico pretende que seja rapidamente alcançado o estado estacionário para a concentração plasmática de lacosamida e assegurados os efeitos terapêuticos. Deve ser administrada sob vigilância clínica com especial precaução em relação ao potencial para aumentar a incidência arritmia cardíaca grave e de reações adversas ao nível do sistema nervoso central (ver secção 4.8). A administração de uma dose de carga nas situações agudas não foi estudada, tais como durante o estado de mal epiléptico.

Descontinuação

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a dose seja diminuída de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para doentes com um peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para doentes com um peso corporal igual ou superior a 50 kg), para os doentes que tenham atingido uma dose de lacosamida ≥ 6 mg/kg/dia ou ≥ 300 mg/dia, respetivamente. Pode ser considerada uma descontinuação mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, caso tal seja considerado clinicamente necessário. Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

tratamento de hemodiálise. O tratamento de doentes com doença renal terminal deve ser feito com precaução dada a experiência clínica limitada e a acumulação do metabolito (sem atividade farmacológica conhecida).

Compromisso hepático

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

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

População pediátrica

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

Dose de carga

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à lecitina de soja ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicida

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

Ritmo e condução cardíaca

Foi observado prolongamento do intervalo PR relacionado com a dose em ensaios clínicos com a

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

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

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

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

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

Tonturas

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

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

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

Potencial para agravamento eletroclínico em síndromes epiléticas pediátricas específicas

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

Excipientes

Lacosamida Accord contém lecitina de soja. Portanto, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia ao amendoim ou soja.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A lacosamida deve ser usada com precaução em doentes tratados com medicamentos associados ao aumento do intervalo PR (incluindo medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio) assim como em doentes tratados com antiarrítmicos. No entanto, em estudos clínicos, a análise de subgrupo não demonstrou uma magnitude aumentada no prolongamento do intervalo PR em doentes com administração concomitante de carbamazepina ou lamotrigina.

Dados *in vitro*

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

vitro indicam que as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 não são induzidas e que os CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 não são inibidos pela lacosamida, nas concentrações plasmáticas observadas durante os estudos clínicos. Um estudo *in vitro* indicou que a lacosamida não é transportada por glicoproteína-P no intestino. Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil.

Dados *in vivo*

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

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

A exposição sistémica da lacosamida pode ser moderadamente reduzida por indutores enzimáticos fortes, como a rifampicina ou o hipericão (*Hypericum perforatum*), pelo que o início e fim de tratamento com estes indutores devam ser efetuados com precaução.

Medicamentos antiepiléticos

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

Contraceptivos orais

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

Outros

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Os médicos devem discutir o planeamento familiar e a contraceção com as mulheres com potencial

para engravidar a tomar lacosamida (ver Gravidez).
Se uma mulher decidir engravidar, o uso de lacosamida deve ser cuidadosamente reavaliado.

Gravidez

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

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

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja interrompido durante o tratamento com lacosamida.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

A taxa de interrupção de tratamento associada a reações adversas foi de 12,2% em doentes

aleatorizados para lacosamida e 1,6% em doentes aleatorizados para placebo, em todos estes ensaios clínicos controlados. A reação adversa mais frequente, associada à interrupção do tratamento com lacosamida foram as tonturas.

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

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

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

Tabela com lista de reações adversas

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

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

		Perturbação cognitiva Sonolência Tremor Nistagmo Hipoestesia Disartria Perturbações na atenção Parestesia		
Afeções oculares	Diplopia	Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens Acufenos		
Cardiopatias			Bloqueio auriculo-ventricular ^(1,2) e bradicardia ^(1,2) Fibrilhação auricular ^(1,2) <i>Flutter</i> auricular ^(1,2)	Taquiarritmia ventricular ⁽¹⁾
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vômitos Obstipação Flatulência Dispepsia Xerostomia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Testes da função hepática alterados ⁽²⁾ Aumento das enzimas hepáticas(> 2x ULN) ⁽¹⁾	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticária ⁽¹⁾	Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ Necrólise epidérmica tóxica ⁽¹⁾
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Alterações da marcha Astenia Fadiga Irritabilidade Sensação de embriaguez		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda Laceração cutânea Contusão		

⁽¹⁾ Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização.

⁽²⁾ Ver Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽³⁾ Notificado em estudos de CTCPG.

Descrição das reações adversas selecionadas

A administração de lacosamida está associada ao aumento do intervalo PR relacionado com a dose. Podem ocorrer efeitos indesejáveis relacionados com o aumento do intervalo PR (ex: bloqueio auriculoventricular, síncope, bradicardia).

Em estudos clínicos para terapêutica adjuvante com doentes epiléticos, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio auriculoventricular de primeiro grau é pouco frequente, 0,7%, 0%, 0,5% e 0% para a lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg ou placebo, respetivamente. Não foram observados bloqueios auriculoventriculares de 2º grau ou superior nestes estudos. Contudo, durante a experiência pós-comercialização foram descritos casos de bloqueio auriculoventricular de 2º e 3º grau associados ao tratamento com lacosamida. No estudo clínico de monoterapia, comparando a lacosamida com a carbamazepina CR, a extensão do aumento no intervalo PR foi comparável entre a lacosamida e a carbamazepina.

A taxa de incidência associada à síncope notificada para um conjunto de estudos clínicos para terapêutica adjuvante é pouco frequente, não diferindo entre os doentes epiléticos (n=944) tratados com lacosamida (0,1%) e os doentes epiléticos (n=364) tratados com placebo (0,3%). No ensaio clínico para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, foi notificada a ocorrência de síncope em 7/444 (1,6%) doentes tratados com lacosamida e em 1/442 (0,2%) doentes tratados com carbamazepina CR.

A fibrilhação ou o *flutter* auricular não foram notificados em estudos clínicos de curto prazo; contudo ambos foram notificados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização.

Anomalias nas análises laboratoriais

Foram observadas anomalias nos testes da função hepática em ensaios clínicos controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a ≥ 3 x ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes a tomar Lacosamida e em 0% (0/356) dos doentes a tomar placebo.

Reações de hipersensibilidade multiorgânicas

Foram descritas reações de hipersensibilidade multiorgânicas (também conhecidas como reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos, DRESS) em doentes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Estas reações têm uma expressão variável mas tipicamente apresentam febre e erupção cutânea e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos. Se houver suspeita de reação de hipersensibilidade multiorgânica, a lacosamida deve ser descontinuada.

População pediátrica

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

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

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 65 anos) aparentam ser semelhantes aos observados em doentes com idade inferior a 65 anos. No entanto, foi relatado um aumento da incidência de quedas, diarreia e tremor superior (diferença $\geq 5\%$) em doentes idosos quando comparados com doentes adultos mais jovens. A reação adversa associada a efeitos cardíacos notificada mais frequentemente em doentes idosos quando comparados com a população adulta mais jovem foi bloqueio AV do primeiro grau. Isto foi notificado com a lacosamida em 4,8% (3/62) dos doentes idosos quando comparados com 1,6% (6/382) dos doentes adultos mais jovens. A taxa de

descontinuação devido às reações adversas observadas com a lacosamida foi de 21,0% (13/62) nos doentes idosos em relação a 9,2% (35/382) nos doentes adultos mais jovens. Estas diferenças entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens foram semelhantes às observadas no grupo comparador ativo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem accidental ou intencional de lacosamida estão associados principalmente ao SNC e ao sistema gastrointestinal.

- Os tipos de reações adversas experimentados por doentes expostos a doses acima de 400 mg até 800 mg não foram clinicamente diferentes dos efeitos adversos dos doentes aos quais foram administradas as doses recomendadas de lacosamida.
- As reações notificadas após ingestão de mais de 800 mg são tonturas, náuseas, vômitos, crises (convulsões tónico-clónicas generalizadas, estado epilético). Foram também observados distúrbios da condução cardíaca, choque e coma. Foram notificadas mortes em doentes após uma ingestão de sobredosagem única aguda de vários gramas de lacosamida

Tratamento

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com lacosamida. O tratamento de uma sobredosagem com lacosamida deve englobar medidas gerais de suporte e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos; código ATC: N03AX18.

Mecanismo de ação

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

O mecanismo de ação exato pelo qual a lacosamida exerce o seu efeito antiepilético em seres humanos ainda não está completamente caracterizado. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* revelaram que a lacosamida aumenta seletivamente a inativação lenta dos canais de sódio dependentes da voltagem, resultando na estabilização das membranas neuronais hiperexcitáveis.

Efeitos farmacodinâmicos

A lacosamida demonstrou induzir proteção contra convulsões num largo número de modelos animais de crises parciais e primariamente generalizadas, atrasando a ocorrência de crises provocadas. Em estudos não-clínicos, a lacosamida em associação com levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato ou gabapentina revelou efeitos anticonvulsivantes sinérgicos ou aditivos.

Eficácia e segurança clínicas (crises parciais) População adulta

Monoterapia

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

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

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

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num estudo clínico anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1).

Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5 % e 70,7 % dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

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

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

População pediátrica

As crises parciais têm uma expressão clínica patofisiológica semelhante nas crianças a partir dos

2 anos de idade e nos adultos. A eficácia da lacosamida em crianças com idade igual ou superior a 2 anos foi extrapolada a partir dos dados obtidos com adolescentes e adultos com crises parciais, esperando-se uma resposta semelhante uma vez estabelecidas as adaptações da dose pediátrica (ver secção 4.2), e a segurança foi demonstrada (ver secção 4.8).

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

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

Os participantes teriam de atingir a dose alvo mínima para a sua categoria de peso corporal nos últimos 3 dias de período de titulação para serem elegíveis a entrar no período de manutenção de 10 semanas. Os participantes deveriam permanecer numa dose estável de lacosamida durante o período de manutenção ou seriam retirados e inseridos no período de diminuição com ocultação.

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

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

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

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

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

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

Variável da eficácia Parâmetro	Placebo N=121	Lacosamida N=118
Tempo até à segunda CTCPG		
Mediana (dias)	77,0	-
IC de 95 %	49,0; 128,0	-
Lacosamida – Placebo		
Razão de risco	0,540	
IC de 95 %	0,377; 0,774	

Valor p	< 0,001	
Ausência de crises		
Estimativa de Kaplan-Meier estratificada (%)	17,2	31,3
IC de 95 %	10,4; 24,0	22,8; 39,9
Lacosamida – Placebo	14,1	
IC de 95 %	3,2; 25,1	
Valor p	0,011	

Nota: para o grupo da lacosamida, a mediana do tempo até à segunda CTC PG não pôde ser estimada pelos métodos de Kaplan-Meier porque > 50% dos doentes não tiveram uma segunda CTC PG até ao Dia 166.

Os resultados no subgrupo pediátrico foram consistentes com os resultados da população global quanto aos parâmetros de avaliação da eficácia primários, secundários e outros.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lacosamida é rápida e completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral dos comprimidos de lacosamida é aproximadamente 100%. Após administração oral, a concentração plasmática de lacosamida inalterada aumenta rapidamente, atingindo a C_{max} 0,5 a 4 horas depois. A extensão de absorção não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente 0,6 l/kg. A lacosamida liga-se em menos de 15% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

95% da dose é excretada pela urina, sob a forma de lacosamida e metabolitos. O metabolismo da lacosamida ainda não foi completamente caracterizado.

Os principais compostos excretados pela urina são a lacosamida inalterada (aproximadamente, 40% da dose) e o seu metabolito O-desmetil, em menos de 30%.

A fração polar que se propõe ser constituída por derivados da serina representou, aproximadamente, 20% na urina, mas foi detetada apenas em quantidades reduzidas (0 - 2%) no plasma humano de alguns voluntários. Quantidades reduzidas (0,5 - 2%) de metabolitos adicionais foram encontradas na urina.

Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e o CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil, mas a principal isoenzima catalisadora não foi ainda confirmada *in vivo*. Não foi identificada diferença clinicamente significativa na exposição da lacosamida, quando comparadas as farmacocinéticas em metabolizadores fortes (EMs, com CYP2C19 funcionais) e em metabolizadores fracos (PMs, sem CYP2C19 funcionais). Um estudo de interação com o omeprazol (inibidor do CYP2C19) demonstrou não existirem alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas da lacosamida, indicando uma importância mínima para esta via. A concentração plasmática do metabolito O-desmetil-lacosamida é aproximadamente 15% da concentração plasmática da lacosamida. Este metabolito principal não possui atividade farmacológica conhecida.

Eliminação

A lacosamida é primariamente eliminada da circulação sistémica por excreção renal e biotransformação. Após administração oral e intravenosa de lacosamida marcada radioativamente, foi recuperado na urina cerca de 95% do composto radioativo administrado e menos de 0,5% nas fezes. O tempo de semi vida de eliminação da lacosamida é, aproximadamente, 13 horas. A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Após administração duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas em equilíbrio são atingidas em

3 dias. A concentração plasmática aumenta de acordo com um fator de acumulação de, aproximadamente, 2.

Uma dose de carga única de 200 mg permite aproximar as concentrações em estado estacionário para níveis comparáveis à administração de 100 mg duas vezes ao dia, por via oral.

Farmacocinética em grupos de doentes especiais

Género

Os estudos clínicos indicam que o género não possui influência clinicamente significativa sobre a concentração plasmática de lacosamida.

Compromisso renal

A AUC da lacosamida sofreu um aumento de, aproximadamente, 30% em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado e 60% no grave, assim como em doentes com doença renal terminal sob hemodiálise, comparativamente com indivíduos saudáveis, enquanto que a C_{max} não foi afetada. A lacosamida é eficazmente removida do plasma por hemodiálise. Após um tratamento de 4 horas de hemodiálise a AUC da lacosamida é reduzida em, aproximadamente, 50%. Deste modo, recomenda-se um suplemento da dose após hemodiálise (ver secção 4.2). A exposição do metabolito O-desmetil foi aumentada várias vezes em doentes com compromisso renal moderado e grave. Na ausência de hemodiálise, em doentes com doença renal terminal, os níveis aumentaram e mantiveram o aumento durante as 24 horas de amostragem. Desconhece-se se a exposição aumentada ao metabolito, na doença renal terminal poderia estar na base do efeito, mas não foi identificada qualquer atividade farmacológica associada ao metabolito.

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) revelaram concentrações plasmáticas de lacosamida mais elevadas (aproximadamente 50% mais altas que AUC_{norm}). O aumento de exposição dever-se-á parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não-renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

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

População pediátrica

O perfil farmacocinético da lacosamida foi determinado numa análise farmacocinética populacional utilizando escassos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 l/h. A análise farmacocinética populacional utilizando amostras farmacocinéticas escassas do estudo de CTCPG revelou uma exposição semelhante em doentes com CTCPG e em doentes com crises de início parcial.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações hepáticas ligeiras em ratos, com início a níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento de peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e triglicerídeos. Não foi observada qualquer outra alteração histopatológica, além da hipertrofia dos hepatócitos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, em roedores e coelhos, não foram observados efeitos teratogénicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o periparto, assim como uma ligeira redução do número de crias vivas por ninhada e da sua massa corporal, para doses maternas tóxicas em ratos, correspondentes a níveis de exposição sistémica semelhantes aos esperados durante a exposição clínica. Os dados sobre o potencial embriofetotóxico e teratogénico da lacosamida são insuficientes uma vez que não foi possível testar níveis mais elevados de exposição em animais, devido à toxicidade materna.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Laca de alumínio de indigotina (E132)
Lecitina (soja)

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Lecitina (soja)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Lecitina (soja)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol

Talco
Dióxido de titânio (E171)
Lecitina (soja)
Laca de alumínio de indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de Lacosamida Accord são acondicionados em blisters de PVC-PVDC/alumínio.

Embalagens de 14, 56, 60 ou 168 comprimidos.

Embalagens de 14 x 1 ou 56 x 1 comprimido revestido por película em blisters perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1230/001-004

EU/1/17/1230/017-018

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1230/005-008

EU/1/17/1230/019-020

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1230/009-012

EU/1/17/1230/021-022

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1230/013-016

EU/1/17/1230/023-024

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

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido revestido por película contém 200 mg de lacosamida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

50 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,105 mg de lecitina (soja)

100 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,210 mg de lecitina (soja)

150 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,315 mg de lecitina (soja)

200 mg: cada comprimido revestido por película contém 0,420 mg de lecitina (soja)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, cor-de-rosa, aproximadamente com 10,3 x 4,8 mm, com a gravação “L” num lado e “50” do outro lado.

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor amarelo escuro, aproximadamente com 13,0 x 6,0 mm, com a gravação “L” num lado e “100” do outro lado.

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor salmão, aproximadamente com 15,0 x 6,9 mm, com a gravação “L” num lado e “150” do outro lado.

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de forma oval, azuis, aproximadamente com 16,4 x 7,6 mm, com a gravação “L” num lado e “200” do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lacosamida Accord é indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade com epilepsia.

Lacosamida Accord é indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade com epilepsia;
- no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas.

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

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

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

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia), após uma semana. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade, a dose de manutenção pode ainda ser aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 200 mg duas vezes ao dia (400 mg/dia).

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

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

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

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

Descontinuação

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

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

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

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

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal ligeiro a moderado ($CL_{cr} > 30$ ml/min). Recomenda-se uma dose máxima de 250 mg/dia em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 50 kg e em doentes adultos com compromisso renal grave ($CL_{cr} \leq 30$ ml/min) ou com doença renal em estado terminal. Nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso renal grave ($CL_{cr} \leq 30$ ml/min) ou com doença renal terminal, recomenda-se uma redução de 25% da dose máxima. Em todos os doentes hemodialisados, recomenda-se um suplemento de até 50% da dose diária dividida, imediatamente a seguir a cada tratamento de hemodiálise. O tratamento de doentes com doença renal terminal deve ser feito com precaução dada a experiência clínica limitada e a acumulação do metabolito (sem atividade farmacológica conhecida). A titulação da dose deve ser efetuada com precaução em todos os doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

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

A titulação da dose deve ser efetuada com precaução, considerando a co-existência de compromisso renal. Com base nos dados obtidos em adultos, nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado deve ser aplicada uma redução de 25% da dose máxima. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). A lacosamida apenas deve ser administrada a doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático grave quando se espera que os benefícios terapêuticos esperados superem o potencial risco. Pode ser necessário ajustar a dose enquanto se observa cuidadosamente a atividade da doença e potenciais efeitos indesejáveis no doente.

População pediátrica

Adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg

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

Crianças (a partir dos 2 anos de idade) e adolescentes com peso inferior a 50 kg

Esta apresentação não é adequada para esta categoria de doentes.

Crianças com menos de 2 anos de idade

A segurança e a eficácia da lacosamida em crianças com menos de 2 anos ainda não são conhecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à lecitina de soja ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicida

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

Ritmo e condução cardíaca

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

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

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

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

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

Tonturas

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

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

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

Potencial para agravamento eletroclínico em síndromes epiléticas pediátricas específicas

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

Excipientes

Lacosamida Accord contém lecitina de soja. Portanto, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia ao amendoim ou soja.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A lacosamida deve ser usada com precaução em doentes tratados com medicamentos associados ao aumento do intervalo PR (incluindo medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio) assim como em doentes tratados com antiarrítmicos. No entanto, em estudos clínicos, a análise de subgrupo não demonstrou uma magnitude aumentada no prolongamento do intervalo PR em doentes com administração concomitante de carbamazepina ou lamotrigina.

Dados *in vitro*

Os dados disponíveis sugerem que a lacosamida possui um potencial de interação baixo. Estudos *in vitro* indicam que as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 não são induzidas e que as CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 não são inibidos pela lacosamida, nas concentrações plasmáticas observadas durante os estudos clínicos. Um estudo *in vitro* indicou que a lacosamida não é transportada por glicoproteína-P no intestino. Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil.

Dados *in vivo*

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

O omeprazol, inibidor do CYP2C19, (40 mg uma vez por dia) não originou um aumento clinicamente significativo da exposição da lacosamida. Deste modo, é pouco provável que inibidores moderados do CYP2C19 afetem numa extensão clinicamente relevante a exposição sistémica à lacosamida.

É recomendada precaução no tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP2C9 (ex. fluconazol) e CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, ritonavir, claritromicina), o que pode originar um

aumento da exposição sistêmica à lacosamida. Tais interações não foram estabelecidas *in vivo* mas foram possivelmente baseadas nos dados *in vitro*.

A exposição sistêmica da lacosamida pode ser moderadamente reduzida por indutores enzimáticos fortes, como a rifampicina ou o hipericão ou Erva de São João (*Hypericum perforatum*), pelo que o início e fim de tratamento com estes indutores devam ser efetuados com precaução.

Medicamentos antiepiléticos

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

Contraceptivos orais

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

Outros

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

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

Gravidez

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

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

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja interrompido durante o tratamento com lacosamida.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

grupo do placebo.

Tabela com lista de reações adversas

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

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

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

⁽¹⁾ Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização.

⁽²⁾ Ver Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽³⁾ Notificado em estudos CTCGP.

Descrição das reações adversas selecionadas

A administração de lacosamida está associada ao aumento do intervalo PR relacionado com a dose. Podem ocorrer efeitos indesejáveis relacionados com o aumento do intervalo PR (ex: bloqueio auriculoventricular, síncope, bradicardia).

Em estudos clínicos para terapêutica adjuvante com doentes epiléticos, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio auriculoventricular de primeiro grau é pouco frequente, 0,7%, 0%, 0,5% e 0% para a lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg ou placebo, respetivamente. Não foram observados bloqueios auriculoventriculares de 2º grau ou superior nestes estudos. Contudo, durante a experiência pós-comercialização foram descritos casos de bloqueio auriculoventricular de 2º e 3º grau associados ao tratamento com lacosamida. No estudo clínico de monoterapia, comparando a lacosamida com a carbamazepina CR, a extensão do aumento no intervalo PR foi comparável entre a lacosamida e a carbamazepina.

A taxa de incidência associada à síncope notificada para um conjunto de estudos clínicos para terapêutica adjuvante é pouco frequente, não diferindo entre os doentes epiléticos (n=944) tratados com lacosamida (0,1%) e os doentes epiléticos (n=364) tratados com placebo (0,3%). No estudo clínico para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, foi notificada a ocorrência de síncope em 7/444 (1,6%) doentes tratados com lacosamida e em 1/442 (0,2%) doentes tratados com carbamazepina CR.

A fibrilhação ou o *flutter* auricular não foram notificados em estudos clínicos de curto prazo; contudo ambos foram notificados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização.

Anomalias nas análises laboratoriais

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

Reações de hipersensibilidade multiorgânicas

Foram descritas reações de hipersensibilidade multiorgânicas (também conhecidas como reação adversa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, DRESS) em doentes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Estas reações têm uma expressão variável mas tipicamente apresentam febre e erupção cutânea e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos. Se houver suspeita de reação de hipersensibilidade multiorgânica, a lacosamida deve ser descontinuada.

População pediátrica

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

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

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 65 anos) aparentam ser semelhante ao observado em doentes com idade inferior a 65 anos. No entanto, foi relatado um aumento da incidência de quedas, diarreia e tremor superior (diferença $\geq 5\%$) em doentes idosos quando comparados com doentes adultos mais jovens. A reação adversa associada a efeitos cardíacos notificada mais frequentemente em doentes idosos quando comparados com a população adulta mais jovem foi bloqueio AV do primeiro grau. Isto foi notificado com a lacosamida em 4,8% (3/62) dos doentes idosos quando comparados com 1,6% (6/382) dos doentes adultos mais jovens. A taxa de descontinuação devido às reações adversas observadas com a lacosamida foi de 21,0% (13/62) nos doentes idosos em relação a 9,2% (35/382) nos doentes adultos mais jovens. Estas diferenças entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens foram semelhantes às observadas no grupo comparador ativo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem acidental ou intencional de lacosamida estão associados principalmente ao SNC e ao sistema gastrointestinal.

- Os tipos de reações adversas experimentados por doentes expostos a doses acima de 400 mg até 800 mg não foram clinicamente diferentes dos efeitos adversos dos doentes aos quais foram administradas as doses recomendadas de lacosamida.
- As reações notificadas após ingestão de mais de 800 mg são tonturas, náuseas, vômitos, crises (convulsões tônico-clônicas generalizadas, estado epilético). Foram também observados distúrbios da condução cardíaca, choque e coma. Foram notificadas mortes em doentes após uma ingestão de sobredosagem única aguda de várias gramas de lacosamida

Tratamento

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com lacosamida. O tratamento de uma sobredosagem com lacosamida deve englobar medidas gerais de suporte e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos; código ATC: N03AX18.

Mecanismo de ação

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

O mecanismo de ação exato pelo qual a lacosamida exerce o seu efeito antiepilético em seres humanos ainda não está completamente caracterizado. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* revelaram que a lacosamida aumenta seletivamente a inativação lenta dos canais de sódio dependentes da voltagem, resultando na estabilização das membranas neuronais hiperexcitáveis.

Efeitos farmacodinâmicos

A lacosamida demonstrou induzir proteção contra convulsões num largo número de modelos animais de crises parciais e primariamente generalizadas, atrasando a ocorrência de crises provocadas. Em estudos não-clínicos, a lacosamida em associação com levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato ou gabapentina revelou efeitos anticonvulsivantes sinérgicos ou aditivos.

Eficácia e segurança clínicas (crises parciais)

População adulta

Monoterapia

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

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

lacosamida e 91,1% para doentes tratados com carbamazepina CR utilizando o método de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. A diferença absoluta ajustada entre tratamentos foi -1,3% (95 % CI: -5,5; 2,8). As taxas estimadas para 12 meses de ausência de crises de Kaplan-Meier foram 77,8% para os doentes tratados com lacosamida e 82,7% para doentes tratados com carbamazepina CR. As taxas de 6 meses de ausência de crises em doentes idosos com idade igual ou superior a 65 anos (62 doentes com lacosamida, 57 doentes com carbamazepina CR) foram semelhantes entre ambos os grupos de tratamento. As taxas foram igualmente semelhantes às observadas para a população em geral. Em doentes idosos, a dose de manutenção de lacosamida foi de 200 mg/dia em 55 doentes (88,7%), 400 mg/dia em 6 doentes (9,7%) e a dose foi aumentada acima de 400 mg/dia em 1 doente (1,6%).

Conversão para monoterapia

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

Terapêutica adjuvante

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

População pediátrica

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

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

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

Os participantes teriam de atingir a dose alvo mínima para a sua categoria de peso corporal nos

últimos 3 dias de período de titulação para serem elegíveis a entrar no período de manutenção de 10 semanas. Os participantes deveriam permanecer numa dose estável de lacosamida durante o período de manutenção ou seriam retirados e inseridos no período de diminuição com ocultação. Foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p=0,0003$) e clinicamente relevante na frequência de crises parciais por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção entre o grupo de lacosamida e o grupo do placebo. A redução em percentagem acima do placebo com base na análise de covariância foi de 31,72% (95% IC: 16,342; 44,277). No geral, a proporção de participantes com uma redução da frequência de crises parciais de pelo menos 50% por 28 dias desde a situação basal até ao período de manutenção foi de 52,9% no grupo de lacosamida em comparação com 33,3% no grupo do placebo. A qualidade de vida avaliada pelo Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida indicou que os participantes em ambos os grupos de lacosamida e de placebo tiveram uma semelhante e estável qualidade de vida relacionada com a saúde durante todo o período de tratamento.

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

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

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

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

Nota: para o grupo da lacosamida, a mediana do tempo até à segunda CTCPG não pôde ser estimada pelos métodos de Kaplan-Meier porque > 50% dos doentes não tiveram uma segunda CTCPG até ao Dia 166.

Os resultados no subgrupo pediátrico foram consistentes com os resultados da população global quanto aos parâmetros de avaliação da eficácia primários, secundários e outros.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lacosamida é rápida e completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral dos comprimidos de lacosamida é aproximadamente 100%. Após administração oral, a concentração plasmática de lacosamida inalterada aumenta rapidamente, atingindo a C_{max} 0,5 a 4 horas depois. Lacosamida Accord comprimidos e xarope são bioequivalentes. A extensão de absorção não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente 0,6 l/kg. A lacosamida liga-se em menos de 15% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

95% da dose é excretada pela urina, sob a forma de lacosamida e metabolitos. O metabolismo da lacosamida ainda não foi completamente caracterizado.

Os principais compostos excretados pela urina são a lacosamida inalterada (aproximadamente 40% da dose) e o seu metabolito O-desmetil, em menos de 30%.

A fração polar que se propõe ser constituída por derivados da serina representou aproximadamente 20% na urina, mas foi detetada apenas em quantidades reduzidas (0 - 2%) no plasma humano de alguns voluntários. Quantidades reduzidas (0,5 - 2%) de metabolitos adicionais foram encontradas na urina.

Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e o CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil, mas a principal isoenzima catalisadora não foi ainda confirmada *in vivo*. Não foi identificada diferença clinicamente significativa na exposição da lacosamida, quando comparadas as farmacocinéticas em metabolizadores fortes (EMs, com CYP2C19 funcionais) e em metabolizadores fracos (PMs, sem CYP2C19 funcionais). Um estudo de interação com o omeprazol (inibidor do CYP2C19) demonstrou não existirem alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas da lacosamida, indicando uma importância mínima para esta via. A concentração plasmática do metabolito O-desmetil-lacosamida é aproximadamente 15% da concentração plasmática da lacosamida. Este metabolito principal não possui atividade farmacológica conhecida.

Eliminação

A lacosamida é primariamente eliminada da circulação sistémica por excreção renal e biotransformação. Após administração oral e intravenosa de lacosamida marcada radioativamente, foi recuperado na urina cerca de 95% do composto radioativo administrado e menos de 0,5% nas fezes. O tempo de semi vida de eliminação da lacosamida é, aproximadamente, 13 horas. A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Após administração duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas em equilíbrio são atingidas em 3 dias. A concentração plasmática aumenta de acordo com um fator de acumulação de aproximadamente 2.

Farmacocinética em grupos de doentes especiais

Género

Os estudos clínicos indicam que o género não possui influência clinicamente significativa sobre a concentração plasmática de lacosamida.

Compromisso renal

A AUC da lacosamida sofreu um aumento de aproximadamente 30% em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado e 60% no grave, assim como em doentes com doença renal terminal sob hemodiálise, comparativamente com indivíduos saudáveis, enquanto que a C_{max} não foi afetada.

A lacosamida é eficazmente removida do plasma por hemodiálise. Após um tratamento de 4 horas de

hemodiálise a AUC da lacosamida é reduzida em aproximadamente 50%. Deste modo, recomenda-se um suplemento da dose após hemodiálise (ver secção 4.2). A exposição do metabolito O-desmetil foi aumentada várias vezes em doentes com compromisso renal moderado e grave. Na ausência de hemodiálise, em doentes com doença renal terminal, os níveis aumentaram e mantiveram o aumento durante as 24 horas de amostragem. Desconhece-se se a exposição aumentada ao metabolito, na doença renal terminal poderia estar na base do efeito, mas não foi identificada qualquer atividade farmacológica associada ao metabolito.

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) revelaram concentrações plasmáticas de lacosamida mais elevadas (aproximadamente 50% mais altas que AUC_{norm}). O aumento de exposição dever-se-á parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não-renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

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

População pediátrica

O perfil farmacocinético da lacosamida foi determinado numa análise farmacocinética populacional utilizando escassos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia. A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 l/h. A análise farmacocinética populacional utilizando amostras farmacocinéticas escassas do estudo de CTCPG revelou uma exposição semelhante em doentes com CTCPG e em doentes com crises de início parcial.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações hepáticas ligeiras em ratos, com início a níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento de peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e triglicerídeos. Não foi observada qualquer outra alteração histopatológica, além da hipertrofia dos hepatócitos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, em roedores e coelhos, não foram

observados efeitos teratogênicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o parto, assim como uma ligeira redução do número de crias vivas por ninhada e da sua massa corporal, para doses maternas tóxicas em ratos, correspondentes a níveis de exposição sistêmica semelhantes aos esperados durante a exposição clínica. Os dados sobre o potencial embriofetotóxico e teratogênico da lacosamida são insuficientes uma vez que não foi possível testar níveis mais elevados de exposição em animais, devido à toxicidade materna.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Laca de alumínio de indigotina (E132)
Lecitina (soja)

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)

Lecitina (soja)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Lecitina (soja)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
L-hidroxipropilcelulose
Hidroxipropilcelulose (de baixa substituição)
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Polietilenoglicol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Lecitina (soja)
Laca de alumínio de indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de Lacosamida Accord são acondicionados em blisters de PVC-PVDC/alumínio.

A embalagem de início de tratamento contém 4 embalagens exteriores, contendo cada 14 comprimidos de 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/17/1230/025

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

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 10 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução para perfusão contém 3 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução límpida, incolor, isenta de partículas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lacosamida Accord é indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade com epilepsia.

Lacosamida Accord é indicado como terapêutica adjuvante

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade com epilepsia;
- no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade está resumida nas tabelas abaixo.

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

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

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

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), a qual deve ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) após uma semana. A lacosamida também pode ser iniciada com a dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) com base na avaliação do médico necessária para a redução das crises em relação às potenciais reações adversas.

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

Em doentes que alcançaram uma dose superior a 200 mg duas vezes por dia (400 mg/dia) e que necessitam de um medicamento antiepilético adicional, a posologia recomendada para a terapêutica adjuvante indicada abaixo é a que deve ser administrada.

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

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

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

A dose é determinada com base no peso corporal.

Monoterapia (no tratamento de crises parciais)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Em adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos, o tratamento com lacosamida pode também ser iniciado com uma dose de carga única de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas mais tarde, de uma dose de 100 mg duas vezes por dia (200 mg/dia) como terapêutica de manutenção. Devem ser instituídos ajustes de dose subsequentes de acordo com a resposta clínica e da tolerabilidade, tal como descrito acima. A dose de carga pode ser iniciada em doentes nos quais o médico pretende que seja rapidamente alcançado o estado estacionário para a concentração plasmática de lacosamida e assegurados os efeitos terapêuticos. Deve ser administrada sob vigilância clínica com especial precaução em relação ao potencial para aumentar a incidência de arritmia cardíaca grave e reações adversas ao nível do sistema nervoso central (ver secção 4.8). A administração de uma dose de carga nas situações agudas não foi estudada, tais como durante o estado de mal epilético.

Descontinuação

Caso seja necessário descontinuar o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a dose seja diminuída de forma gradual, com decréscimos semanais de 4 mg/kg/dia (para doentes com um peso corporal inferior a 50 kg) ou 200 mg/dia (para doentes com um peso corporal igual ou superior a 50 kg), para os doentes que tenham atingido uma dose de lacosamida ≥ 6 mg/kg/dia ou ≥ 300 mg/dia, respetivamente. Pode ser considerada uma descontinuação mais lenta, com decréscimos semanais de 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia, caso tal seja considerado clinicamente necessário. Em doentes que desenvolvam arritmia cardíaca grave, deverá ser realizada uma avaliação clínica de benefício/risco e, se necessário, a lacosamida deverá ser descontinuada.

Populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

A titulação da dose deve ser efetuada com precaução, considerando a co-existência de compromisso renal. Em adolescentes e adultos com peso igual ou superior a 50 kg, pode ser considerada uma dose de carga de 200 mg mas deve ser realizada uma titulação adicional e cuidada da dose (> 200 mg

diários). Com base nos dados obtidos em adultos, nos doentes pediátricos com peso inferior a 50 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado deve ser aplicada uma redução de 25% da dose máxima. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). A lacosamida apenas deve ser administrada a doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático grave quando se espera que os benefícios terapêuticos esperados superem o potencial risco. Pode ser necessário ajustar a dose enquanto se observa cuidadosamente a atividade da doença e potenciais efeitos indesejáveis no doente.

População pediátrica

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

Dose de carga

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

Modo de administração

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicida

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

Ritmo e condução cardíaca

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

condução cardíaca, incluindo antiarrítmicos e medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio (ver secção 4.5), assim como em doentes idosos.

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

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

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

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

Tonturas

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

Excipientes

Este medicamento contém 2,6 mmol (ou 60 mg) de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 3% da ingestão diária máxima recomendada de 2 g de sódio para um adulto pela OMS. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Potencial para novo aparecimento ou agravamento das crises mioclónicas

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

Potencial para agravamento eletroclínico em síndromes epiléticas pediátricas específicas

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A lacosamida deve ser usada com precaução em doentes tratados com medicamentos associados ao aumento do intervalo PR (incluindo medicamentos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio) assim como em doentes tratados com antiarrítmicos. No entanto, em estudos clínicos, a análise de subgrupo não demonstrou uma magnitude aumentada no prolongamento do intervalo PR em doentes com administração concomitante de carbamazepina ou lamotrigina.

Dados *in vitro*

Os dados disponíveis sugerem que a lacosamida possui um potencial de interação baixo. Estudos *in vitro* indicam que as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 não são induzidas e que os CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 não são inibidos pela

lacosamida, nas concentrações plasmáticas observadas durante os estudos clínicos. Um estudo *in vitro* indicou que a lacosamida não é transportada por glicoproteína-P no intestino. Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil.

Dados *in vivo*

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

O omeprazol, inibidor do CYP2C19, (40 mg uma vez por dia) não originou um aumento clinicamente significativo da exposição da lacosamida. Deste modo, é pouco provável que inibidores moderados do CYP2C19 afetem numa extensão clinicamente relevante a exposição sistémica à lacosamida.

É recomendada precaução no tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP2C9 (ex. fluconazol) e CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, ritonavir, claritromicina), o que pode originar um aumento da exposição sistémica à lacosamida. Tais interações não foram estabelecidas *in vivo* mas foram possivelmente baseadas nos dados *in vitro*.

A exposição sistémica da lacosamida pode ser moderadamente reduzida por indutores enzimáticos fortes, como a rifampicina ou o hipericão ou Erva de São João (*Hypericum perforatum*), pelo que o início e fim de tratamento com estes indutores devam ser efetuados com precaução.

Medicamentos antiepiléticos

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

Contraceptivos orais

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

Outros

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

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

Gravidez

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

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

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

Risco associado à lacosamida

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Amamentação

A lacosamida é excretada no leite materno em seres humanos. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que o aleitamento seja interrompido durante o tratamento com lacosamida.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da lacosamida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. O tratamento com lacosamida foi associado a tonturas e visão turva.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

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

Tabela com lista de reações adversas

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

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

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

⁽¹⁾ Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização.

⁽²⁾ Ver Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽³⁾ Notificado em estudos de CTCPG.

⁽⁴⁾ Reações adversas locais associadas à administração por via intravenosa.

Descrição das reações adversas selecionadas

A administração de lacosamida está associada ao aumento do intervalo PR relacionado com a dose. Podem ocorrer efeitos indesejáveis relacionados com o aumento do intervalo PR (ex.: bloqueio auriculoventricular, síncope, bradicardia).

Em estudos clínicos para terapêutica adjuvante com doentes epiléticos, a taxa de incidência associada à notificação de bloqueio auriculoventricular de primeiro grau é pouco frequente, 0,7%, 0%, 0,5% e 0% para a lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg ou placebo, respetivamente. Não foram observados bloqueios auriculoventriculares de 2º grau ou superior nestes estudos. Contudo, durante a experiência pós-comercialização foram descritos casos de bloqueio auriculoventricular de 2º e 3º grau associados ao tratamento com lacosamida. No estudo clínico de monoterapia, comparando a lacosamida com a carbamazepina CR, a extensão do aumento no intervalo PR foi comparável entre a lacosamida e a carbamazepina.

A taxa de incidência associada à síncope notificada para um conjunto de estudos clínicos para terapêutica adjuvante é pouco frequente, não diferindo entre os doentes epiléticos (n=944) tratados com lacosamida (0,1%) e os doentes epiléticos (n=364) tratados com placebo (0,3%). No estudo clínico para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, foi notificada a ocorrência de síncope em 7/444 (1,6%) doentes tratados com lacosamida e em 1/442 (0,2%) doentes tratados com carbamazepina CR.

A fibrilhação ou o *flutter* auricular não foram notificados em estudos clínicos de curto prazo; contudo, ambos foram notificados em estudos abertos de epilepsia e na experiência pós-comercialização.

Anomalias nas análises laboratoriais

Foram observadas anomalias nos testes da função hepática em ensaios controlados por placebo com lacosamida em doentes adultos com crises parciais, que estavam a tomar 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Aumentos da ALT a ≥ 3 x ULN ocorreram em 0,7% (7/935) dos doentes a tomar lacosamida e em 0% (0/356) dos doentes a tomar placebo.

Reações de hipersensibilidade multiorgânicas

Foram descritas reações de hipersensibilidade multiorgânicas (também conhecidas como reação adversa com eosinofilia e sintomas sistémicos, DRESS) em doentes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Estas reações têm uma expressão variável mas tipicamente apresentam febre e erupção cutânea e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos. Se houver suspeita de reação de hipersensibilidade multiorgânica, a lacosamida deve ser descontinuada.

População pediátrica

O perfil de segurança da lacosamida em estudos clínicos controlados por placebo (255 doentes com idade a partir de 1 mês até menos de 4 anos e 343 doentes com idade a partir de 4 anos até menos de 17 anos) e em estudos clínicos abertos (847 doentes com idade a partir de 1 mês e até idade igual ou inferior a 18 anos) na terapêutica adjuvante em doentes pediátricos com crises de início parcial foi consistente com o perfil de segurança observado em adultos. Uma vez que os dados disponíveis em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade são limitados, a lacosamida não se encontra indicada nesta faixa etária. As reações adversas adicionais observadas na população pediátrica foram pirexia, nasofaringite, faringite, diminuição do apetite, comportamento anormal e letargia. Foi relatada sonolência com mais frequência na população pediátrica ($\geq 1/10$) em comparação com a população adulta ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

População idosa

No estudo para a monoterapia que comparou a lacosamida com a carbamazepina CR, os tipos de reações adversas relacionadas com a lacosamida em doentes idosos (idade ≥ 65 anos) aparentam ser semelhante ao observado em doentes com idade inferior a 65 anos. No entanto, foi relatado um aumento da incidência de quedas, diarreia e tremor superior (diferença $\geq 5\%$) em doentes idosos quando comparados com doentes adultos mais jovens. A reação adversa associada a efeitos cardíacos notificada mais frequentemente em doentes idosos quando comparados com a população adulta mais jovem foi bloqueio AV de primeiro grau. Isto foi notificado com a lacosamida em 4,8% (3/62) dos

doentes idosos quando comparados com 1,6% (6/382) dos doentes adultos mais jovens. A taxa de descontinuação devido às reações adversas observadas com a lacosamida foi de 21,0% (13/62) nos doentes idosos em relação a 9,2% (35/382) nos doentes adultos mais jovens. Estas diferenças entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens foram semelhantes às observadas no grupo comparador ativo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas observados após uma sobredosagem accidental ou intencional de lacosamida estão associados principalmente ao SNC e ao sistema gastrointestinal.

- Os tipos de reações adversas experimentados por doentes expostos a doses acima de 400 mg até 800 mg não foram clinicamente diferentes dos efeitos adversos dos doentes aos quais foram administradas as doses recomendadas de lacosamida.
- As reações notificadas após ingestão de mais de 800 mg são tonturas, náuseas, vômitos, crises (convulsões tónico-clónicas generalizadas, estado epilético). Foram também observados distúrbios da condução cardíaca, choque e coma. Foram notificadas mortes em doentes após uma ingestão de sobredosagem única aguda de vários gramas de lacosamida.

Tratamento

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com lacosamida. O tratamento de uma sobredosagem com lacosamida deve englobar medidas gerais de suporte e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos. código ATC: N03AX18.

Mecanismo de ação

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

O mecanismo de ação exato pelo qual a lacosamida exerce o seu efeito antiepilético em seres humanos ainda não está completamente caracterizado.

Estudos eletrofisiológicos *in vitro* revelaram que a lacosamida aumenta seletivamente a inativação lenta dos canais de sódio dependentes da voltagem, resultando na estabilização das membranas neuronais hiperexcitáveis.

Efeitos farmacodinâmicos

A lacosamida demonstrou induzir proteção contra convulsões num largo número de modelos animais de crises parciais e primariamente generalizadas, atrasando a ocorrência de crises provocadas.

Em estudos não clínicos, a lacosamida em associação com levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato ou gabapentina revelou efeitos anticonvulsivantes sinérgicos ou aditivos.

Eficácia e segurança clínicas (crises parciais)

População adulta

Monoterapia

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

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

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

Conversão para monoterapia

A eficácia e segurança da lacosamida na conversão para monoterapia foram estudadas num ensaio clínico anterior, multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado. Neste ensaio foram aleatorizados 425 doentes com idade entre 16 e 70 anos com crises não controladas com início parcial sob tratamento com doses estáveis de um ou dois medicamentos disponíveis no mercado para a conversão para monoterapia com lacosamida (tanto 400 mg/dia ou 300 mg/dia na proporção de 3:1).

Em doentes sob terapêutica que completaram a titulação e iniciaram a suspensão dos medicamentos antiepiléticos (284 e 99 respetivamente), a monoterapia foi mantida em 71,5% e 70,7% dos doentes respetivamente para 57-105 dias (média de 71 dias), para além do período de observação estimado de 70 dias.

Terapêutica adjuvante

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Variável da eficácia Parâmetro	Placebo N=121	Lacosamida N=118
Tempo até à segunda CTCPG		
Mediana (dias)	77,0	-

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

Nota: para o grupo da lacosamida, a mediana do tempo até à segunda CTCGP não pôde ser estimada pelos métodos de Kaplan-Meier porque > 50% dos doentes não tiveram uma segunda CTCGP até ao Dia 166.

Os resultados no subgrupo pediátrico foram consistentes com os resultados da população global quanto aos parâmetros de avaliação da eficácia primários, secundários e outros.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente 0,6 l/kg. A lacosamida liga-se em menos de 15% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Noventa e cinco por cento (95%) da dose é excretada pela urina, sob a forma de lacosamida e metabolitos. O metabolismo da lacosamida ainda não foi completamente caracterizado. Os principais compostos excretados pela urina são a lacosamida inalterada (aproximadamente 40% da dose) e o seu metabolito O-desmetil, em menos de 30%.

A fração polar que se propõe ser constituída por derivados da serina representou aproximadamente 20% na urina, mas foi detetada apenas em quantidades reduzidas (0 - 2%) no plasma humano de alguns voluntários. Quantidades reduzidas (0,5 - 2%) de metabolitos adicionais foram encontradas na urina.

Dados *in vitro* demonstram que o CYP2C9, CYP2C19 e o CYP3A4 têm a capacidade de catalisar a formação do metabolito O-desmetil, mas a principal isoenzima catalisadora não foi ainda confirmada *in vivo*. Não foi identificada diferença clinicamente significativa na exposição da lacosamida, quando comparadas as farmacocinéticas em metabolizadores fortes (EMs, com CYP2C19 funcionais) e em metabolizadores fracos (PMs, sem CYP2C19 funcionais). Um estudo de interação com o omeprazol (inibidor do CYP2C19) demonstrou não existirem alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas da lacosamida, indicando uma importância mínima para esta via. A concentração plasmática do metabolito O-desmetil-lacosamida é aproximadamente 15% da concentração plasmática de lacosamida. Este metabolito principal não possui atividade farmacológica conhecida.

Eliminação

A lacosamida é primariamente eliminada da circulação sistémica por excreção renal e biotransformação. Após administração oral e intravenosa de lacosamida marcada radioativamente, foi recuperado na urina cerca de 95% do composto radioativo administrado e menos de 0,5% nas fezes. O tempo de semivida de eliminação da lacosamida é aproximadamente 13 horas. A farmacocinética é proporcional à dose e constante ao longo do tempo, com baixa variabilidade intra e interindividual. Após administração duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas em equilíbrio são atingidas em 3 dias. A concentração plasmática aumenta de acordo com um fator de acumulação de aproximadamente 2.

Uma dose de carga única de 200 mg permite aproximar as concentrações em estado estacionário para níveis comparáveis à administração de 100 mg duas vezes ao dia, por via oral.

Farmacocinética em grupos de doentes especiais

Género

Os estudos clínicos indicam que o género não possui influência clinicamente significativa sobre a concentração plasmática de lacosamida.

Compromisso renal

A AUC da lacosamida sofreu um aumento de aproximadamente 30% em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado e 60% no grave, assim como em doentes com doença renal terminal sob hemodiálise, comparativamente com indivíduos saudáveis, enquanto que a C_{max} não foi afetada. A lacosamida é eficazmente removida do plasma por hemodiálise. Após um tratamento de 4 horas de hemodiálise a AUC da lacosamida é reduzida em aproximadamente 50%. Deste modo, recomenda-se um suplemento da dose após hemodiálise (ver secção 4.2). A exposição do metabolito O-desmetil foi aumentada várias vezes em doentes com compromisso renal moderado e grave. Na ausência de hemodiálise, em doentes com doença renal terminal, os níveis aumentaram e mantiveram o aumento durante as 24 horas de amostragem. Desconhece-se se a exposição aumentada ao metabolito, na doença renal terminal poderia estar na base do efeito, mas não foi identificada qualquer atividade farmacológica associada ao metabolito.

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) revelaram concentrações plasmáticas de lacosamida mais elevadas (aproximadamente 50% mais altas que AUC_{norm}). O aumento de exposição deve-se à parcialmente à diminuição da função renal nestes doentes. Estima-se que a redução da depuração não renal nos doentes do estudo é responsável pelo aumento de 20% da AUC da lacosamida. A farmacocinética da lacosamida não foi estudada no compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idosos (acima de 65 anos)

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

População pediátrica

O perfil farmacocinético da lacosamida foi determinado numa análise farmacocinética populacional utilizando escassos dados de concentração plasmática, obtidos através de seis estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo e cinco estudos abertos em 1655 doentes adultos e pediátricos com epilepsia, com idades compreendidas entre 1 mês e os 17 anos. Três destes estudos foram realizados em adultos, 7 em doentes pediátricos e 1 numa população mista. As doses de lacosamida administradas variaram entre 2 e 17,8 mg/kg/dia em duas tomas diárias, não excedendo 600 mg/dia.

A depuração plasmática típica foi estimada em 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h e 1,34 l/h para doentes pediátricos com peso de 10 kg, 20 kg, 30 kg e 50 kg, respetivamente. Em comparação, a depuração plasmática estimada em doentes adultos (70 kg de peso corporal) foi de 1,74 l/h.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações hepáticas ligeiras em ratos, com início a níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica. Estas alterações incluíram aumento de peso do órgão, hipertrofia dos hepatócitos, aumento das concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas e aumento do colesterol total e triglicéridos. Não foi observada qualquer outra alteração histopatológica, além da hipertrofia dos hepatócitos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, em roedores e coelhos, não foram observados efeitos teratogénicos mas verificou-se aumento no número de nados-mortos e mortes de crias durante o peri-parto, assim como uma ligeira redução do número de crias vivas por ninhada e da sua massa corporal, para doses maternas tóxicas em ratos, correspondentes a níveis de exposição sistémica semelhantes aos esperados durante a exposição clínica. Os dados sobre o potencial embriofetotóxico e teratogénico da lacosamida são insuficientes uma vez que não foi possível testar níveis mais elevados de exposição em animais, devido à toxicidade materna.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

A estabilidade física e química foi demonstrada para períodos de 24 horas a temperaturas até 25 °C,

para o produto diluído nos diluentes mencionados em 6.6 e conservado em embalagens de vidro ou PVC.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis, incolores, de vidro (tipo I), com rolha de borracha de bromobutilo.

Embalagens de 1x20 ml e 5x20 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilizar se a solução apresentar partículas ou descoloração.

Este medicamento é para utilização única e qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Verificou-se que Lacosamina Accord solução para perfusão é fisicamente compatível e quimicamente estável, quando misturado com os seguintes diluentes, durante um mínimo de 24 horas e conservado em embalagens de vidro ou PVC, à temperatura ambiente controlada até 25 °C.

Diluentes:

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

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

Solução injetável de lactato de Ringer.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifíci Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
ESPANHA

Accord Healthcare B.V. (apenas para Lacosamida, comprimidos revestidos por película)
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited (apenas para Lacosamida solução para perfusão)
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Single
Member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009, Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem externa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/001
EU/1/17/1230/002
EU/1/17/1230/003
EU/1/17/1230/004
EU/1/17/1230/017
EU/1/17/1230/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Rotulagem do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem externa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/005
EU/1/17/1230/006
EU/1/17/1230/007
EU/1/17/1230/008
EU/1/17/1230/019
EU/1/17/1230/020

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Rotulagem do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem externa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/009
EU/1/17/1230/010
EU/1/17/1230/011
EU/1/17/1230/012
EU/1/17/1230/021
EU/1/17/1230/022

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Rotulagem do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida 150 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem externa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/013
EU/1/17/1230/014
EU/1/17/1230/015
EU/1/17/1230/016
EU/1/17/1230/023
EU/1/17/1230/024

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Rotulagem do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

Embalagem externa – a embalagem de início de tratamento contém 4 embalagens com 14 comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 50 mg
Lacosamida Accord 100 mg
Lacosamida Accord 150 mg
Lacosamida Accord 200 mg
comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Lacosamida Accord 50mg
Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.
Lacosamida Accord 100 mg
Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.
Lacosamida Accord 150 mg
Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.
Lacosamida Accord 200 mg
Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem de início de tratamento
Cada embalagem contém 56 comprimidos revestidos por película para um tratamento de 4 semanas de duração:
14 comprimidos revestidos por película de Lacosamida Accord 50 mg
14 comprimidos revestidos por película de Lacosamida Accord 100 mg
14 comprimidos revestidos por película de Lacosamida Accord 150 mg
14 comprimidos revestidos por película de Lacosamida Accord 200 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/025

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lacosamida Accord 50 mg
Lacosamida Accord 100 mg
Lacosamida Accord 150 mg
Lacosamida Accord 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO****Embalagem intermédia –****Embalagem com 14 comprimidos revestidos – semana 1****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Semana 1

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/025

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

Rotulagem do blister – semana 1

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Semana 1

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO Embalagem intermédia –
Embalagem com 14 comprimidos revestidos – semana 2

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Semana 2

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/025

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

Rotulagem do blister – semana 2

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Semana 2

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO****Embalagem intermédia –****Embalagem com 14 comprimidos revestidos – semana 3****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Semana 3

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/025

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

Rotulagem do blister – semana 3

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Semana 3

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO****Embalagem intermédia –****Embalagem com 14 comprimidos revestidos – semana 4****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lecitina de soja.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Semana 4

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/025

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lacosamida Accord 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

APENAS PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

Rotulagem do blister – semana 4

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Semana 4

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem externa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 10 mg/ml solução para perfusão
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução para perfusão contém 10 mg de lacosamida.
1 frasco para injetáveis de 20 ml contém 200 mg de lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis x 20 ml de solução para perfusão
5 frascos para injetáveis x 20 ml de solução para perfusão

200 mg/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa
Para administração única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

A solução não utilizada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1230/026
EU/1/17/1230/027

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lacosamida 10 mg/ml solução para perfusão
lacosamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução para perfusão contém 10 mg de lacosamida.
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 200 mg lacosamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

200 mg/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso IV

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lacosamida Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lacosamida Accord
3. Como tomar Lacosamida Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lacosamida Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lacosamida Accord e para que é utilizado

O que é Lacosamida Accord

Lacosamida Accord contém lacosamida. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados “medicamentos antiepiléticos”. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia.

- Este medicamento foi-lhe prescrito para reduzir o número de crises (convulsões).

Para que é Lacosamida Accord utilizado

- Lacosamida Accord é utilizado:
 - isolado ou associação com outros antiepiléticos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos para tratar um certo tipo de epilepsia caracterizada pela ocorrência de crise parcial com ou sem generalização secundária. Neste tipo de epilepsia, as crises afetam primeiro apenas um dos lados do seu cérebro. Porém, podem posteriormente estender-se a áreas maiores em ambos os lados do seu cérebro.
 - em associação com outros antiepiléticos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos para tratar as crises tónico-clónicas primárias generalizadas (grandes ataques epiléticos, incluindo perda de consciência) em doentes com epilepsia generalizada idiopática (o tipo de epilepsia que se pensa ter uma causa genética).

2. O que precisa de saber antes de tomar Lacosamida Accord

Não tome Lacosamida Accord

- se tem alergia à lacosamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Caso não tenha a certeza de ser alérgico, consulte o seu médico
- se tem alergia ao amendoim ou à soja
- se tiver um determinado tipo de doença ao nível do batimento cardíaco chamada bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau.

Não tome Lacosamida Accord se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord se:

- tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com medicamentos antiepiléticos como a lacosamida teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se a qualquer momento tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.
- tem um problema cardíaco que afeta o batimento do coração e tem frequentemente um batimento cardíaco particularmente lento, rápido ou irregular (nomeadamente, bloqueio AV, fibrilhação auricular e *flutter* auricular).
- tem uma doença cardíaca grave, como insuficiência cardíaca, ou se já teve um enfarte.
- se sente tonturas frequentemente ou cai com frequência. Lacosamida Accord pode causar tonturas, que podem aumentar o risco de acidente ou queda. Isto significa que deve ter precaução acrescida até estar familiarizado com os efeitos deste medicamento.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Se está a tomar Lacosamida Accord, fale com o seu médico se sentir um tipo novo de crise ou o agravamento de crises existentes.

Se está a tomar Lacosamida Accord e está a ter sintomas de ritmo cardíaco anómalo (como pulso fraco, rápido ou irregular, palpitações, falta de ar, sensação de atordoamento, desmaio), procure aconselhamento médico imediato (ver secção 4).

Crianças

Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade com epilepsia caracterizada pela ocorrência de crises de início parciais não é recomendado para crianças com menos de 4 anos de idade com crises tónico-clónicas primárias generalizadas. Isto porque ainda se desconhece se será eficaz e seguro para as crianças nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Lacosamida Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, diga ao seu médico ou farmacêutico se está a tomar um dos seguintes medicamentos que afetam o coração, uma vez que Lacosamida Accord também pode afetar o seu coração:

- medicamentos para tratar problemas cardíacos;
- medicamentos que podem aumentar o “intervalo PR” num exame ao coração (ECG ou eletrocardiograma), tais como medicamentos para a epilepsia ou para a dor chamados carbamazepina, lamotrigina ou pregabalina;
- medicamentos utilizados para tratar determinados tipos de irregularidades do ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Além disso, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que podem aumentar ou diminuir o efeito de Lacosamida Accord no seu corpo:

- medicamentos para tratar infeções fúngicas tais como fluconazol, itraconazol ou cetoconazol;
- um medicamento para o VIH tais como ritonavir;
- medicamento para tratar infeções bacterianas tais como claritromicina ou rifampicina;
- uma planta medicinal chamada erva de São João, utilizada para tratar a ansiedade ligeira e a depressão.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou

farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Lacosamida Accord com álcool

Como medida de precaução, não deve ingerir Lacosamida Accord e álcool.

Gravidez e amamentação

As mulheres férteis devem discutir o uso de contraceptivos com o médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se está grávida, não é recomendado tomar Lacosamida Accord, uma vez que os efeitos na gravidez e no feto são desconhecidos. Não é recomendado amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Lacosamida Accord, pois Lacosamida Accord passa para o leite materno. Aconselhe-se imediatamente com o seu médico caso engravide ou esteja a pensar engravidar. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve ou não tomar Lacosamida Accord.

Não interrompa o tratamento sem falar primeiro com o seu médico, uma vez que tal pode fazer com que tenha mais crises (convulsões). Um agravamento da sua doença também pode prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza veículos motorizados ou bicicletas, nem utilize ferramentas ou máquinas até saber que efeitos este medicamento tem em si, uma vez que Lacosamida Accord pode causar tonturas ou visão turva.

Lacosamida Accord contém lecitina de soja.

Se for alérgico a amendoins ou à soja, não utilize este medicamento.

3. Como tomar Lacosamida Accord

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Outra(s) forma(s) deste medicamento pode(m) ser mais adequada(s) para crianças; pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Tomar Lacosamida Accord

- Tome Lacosamida Accord duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo.
- Tente tomá-lo aproximadamente às mesmas horas, todos os dias.
- Engula o comprimido de Lacosamida Accord com um copo de água.
- Pode tomar Lacosamida Accord com ou sem alimentos.

Normalmente, começará por tomar uma dose baixa diariamente e o seu médico irá aumentá-la lentamente, ao longo de várias semanas. Quando atingir a dose que funciona para si, chamada “dose de manutenção”, irá tomar a mesma quantidade todos os dias. Lacosamida Accord é usado em tratamentos prolongados. Deve continuar a tomar Lacosamida Accord até que o seu médico lhe diga para parar.

Quanto tomar

São indicadas abaixo as doses de Lacosamida Accord normalmente recomendadas para diferentes grupos etários e pesos. O seu médico pode prescrever uma dose diferente, caso sofra de problemas nos rins ou no fígado.

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

Quando Lacosamida Accord é tomado isoladamente

A dose inicial habitual de Lacosamida Accord é de 50 mg duas vezes por dia.

O seu médico também pode prescrever uma dose inicial de 100 mg de Lacosamida Accord duas vezes por dia.

O seu médico pode aumentar a dose que toma duas vezes por dia em 50 mg a cada semana, até atingir uma dose de manutenção entre 100 mg e 300 mg duas vezes por dia.

Quando Lacosamida Accord é tomado com outros medicamentos antiepiléticos:

A dose inicial habitual de Lacosamida Accord é de 50 mg duas vezes por dia.

O seu médico pode aumentar a dose que toma duas vezes por dia em 50 mg a cada semana, até atingir uma dose de manutenção entre 100 e 200 mg/dia, duas vezes por dia.

Se o seu peso for igual ou superior a 50 kg, o seu médico pode decidir iniciar o tratamento com Lacosamida Accord através de uma dose de “carga” única de 200 mg. Deve depois iniciar a sua dose de manutenção 12 horas mais tarde.

Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg

- *No tratamento de crise de início parcial*: tenha em atenção que Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade.

- *No tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas*: tenha em atenção que Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 4 anos de idade.

A dose depende do seu peso corporal. Geralmente iniciam o tratamento com o xarope e só mudam para os comprimidos se forem capazes de tomar comprimidos e se for obtida a dose correta através das diferentes dosagens dos comprimidos. O médico irá prescrever a formulação mais adequada.

Se tomar mais Lacosamida Accord do que deveria

Contactar imediatamente o seu médico se tomou mais Lacosamida Accord do que deveria. Não tente conduzir.

Pode sentir:

- tonturas;
- enjoos (náuseas) ou vomitar (vómitos);
- crises (convulsões), problemas do ritmo cardíaco, tais como um batimento lento, rápido ou irregular, coma ou diminuição da pressão arterial com batimentos cardíacos rápidos e sudorese.

Caso se tenha esquecido de tomar Lacosamida Accord

- Se se esqueceu de tomar uma dose até 6 horas após a hora habitual, tome-a assim que se lembrar
- Se se esqueceu de tomar uma dose mais de 6 horas após a hora habitual, não tome o comprimido esquecido. Tome Lacosamida Accord à hora seguinte a que normalmente tomaria.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lacosamida Accord

- Não pare de tomar Lacosamida Accord sem consultar o seu médico, pois a sua epilepsia pode reaparecer ou agravar-se.
- Caso o seu médico decida interromper o seu tratamento com Lacosamida Accord, ele irá dizer-lhe como deve reduzir a dose progressivamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não

se manifestem em todas as pessoas.

A incidência de reações adversas ao nível do sistema nervoso central tais como tonturas, pode ser superior após a administração de uma dose de carga “única”.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se sentir algum dos seguintes efeitos:

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Dor de cabeça;
- Tonturas ou enjoos, náuseas;
- Visão dupla (diplopia).

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- Contrações breves de um músculo ou grupo de músculos (crises mioclónicas);
- Dificuldade em coordenar os movimentos ou andar;
- Dificuldade em manter o equilíbrio, tremor, formigueiro (parestesia) ou espasmos musculares, cair facilmente e ficar com nódoas negras;
- Problemas de memória e dificuldade de pensamento ou em encontrar as palavras certas, confusão;
- Movimentos rápidos e descontrolados dos olhos (nistagmo), visão turva;
- Sensação de “estar a andar à roda” (vertigem), sensação de embriaguez;
- Vômitos, boca seca, obstipação, indigestão, acumulação excessiva de gases no estômago ou intestino, diarreia;
- Diminuição da capacidade de sentir ou da sensibilidade, dificuldade em articular palavras, distúrbios da atenção;
- Ruídos no ouvido tais como zumbidos, sons de campainhas ou assobios;
- Irritabilidade, dificuldade em dormir, depressão;
- Sonolência, cansaço, ou fraqueza (astenia);
- Comichão, erupção cutânea.

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- Diminuição do número de batimentos cardíacos, palpitações, pulsação irregular ou outras alterações na atividade elétrica do coração (alterações da condução cardíaca);
- Sensação exagerada de bem-estar, ver e/ou ouvir coisas que não são reais;
- Reação alérgica pela toma do medicamento, urticária;
- As análises ao sangue podem indicar alteração da função hepática, lesão hepática;
- Pensamentos relacionados com suicídio ou magoar-se a si mesmo, tentativa de suicídio: fale imediatamente com o seu médico;
- Sentir-se zangado ou agitado;
- Pensamentos anómalos ou perda de sentido da realidade;
- Reação alérgica grave a qual causa inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou parte de baixo das pernas;
- Desmaio;
- Movimentos involuntários anormais (discinesia).

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Pulso anormalmente rápido (taquiarritmia ventricular);
- Ter a garganta inflamada, temperatura elevada e contrair mais infeções do que o habitual. As análises ao sangue podem indicar uma diminuição grave de um tipo específico de glóbulos brancos (agranulocitose);
- Uma reação cutânea grave, a qual pode incluir temperatura elevada e outros sintomas gripais, erupção na face, erupção extensa, gânglios inchados (nódulos linfáticos aumentados). As análises ao sangue podem indicar um aumento das enzimas hepáticas e de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia);
- Uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca,

nariz, olhos e órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (necrólise epidérmica tóxica);

- Convulsões.

Efeitos indesejáveis adicionais nas crianças

- Os efeitos indesejáveis adicionais em crianças foram febre (pirexia), corrimento nasal (nasofaringite), garganta inchada (faringite), comer menos do que o habitual (diminuição do apetite), alterações no comportamento, agir de forma fora do normal (comportamento anormal) e falta de energia (letargia). Sentir-se com sono (sonolência) é um efeito indesejável muito frequente em crianças e pode afetar mais de 1 em 10 crianças.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lacosamida Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lacosamida Accord

A substância ativa é a lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 50 mg contém 50 mg de lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 100 mg contém 100 mg de lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 150 mg contém 150 mg de lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 200 mg contém 200 mg de lacosamida.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: Celulose microcristalina, L-hidroxiopropilcelulose, hidroxipropilcelulose (de baixa substituição), sílica coloidal anidra, crospovidona e estearato de magnésio.

Revestimento por película: Álcool polivinílico, polietilenoglicol, talco, dióxido de titânio (E171), lecitina (soja) e corantes*

* Os corantes são

Comprimido de 50 mg: Óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), laca de alumínio de indigotina (E132)

Comprimido de 100 mg: Óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimido de 150 mg: Óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimido de 200 mg: Laca de alumínio de indigotina (E132)

Qual o aspeto de Lacosamida Accord e conteúdo da embalagem

Lacosamida Accord 50 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, cor-de-rosa, aproximadamente com 10,3 x 4,8 mm, com a gravação “L” num lado e “50” do outro lado.
Lacosamida Accord 100 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor amarelo escuro, aproximadamente com 13,0 x 6,0 mm, com a gravação “L” num lado e “100” do outro lado.
Lacosamida Accord 150 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor salmão, aproximadamente com 15,0 x 6,9 mm, com a gravação “L” num lado e “150” do outro lado.
Lacosamida Accord 200 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, azuis, aproximadamente com 16,4 x 7,6 mm, com a gravação “L” num lado e “200” do outro lado.

Lacosamida Accord está disponível em embalagens de 14, 56, 60 ou 168 comprimidos revestidos por película.

As embalagens de 14 x 1 ou 56 x 1 comprimido estão disponíveis em blisters perfurados de PVC-PVDC/Alumínio selados com folha de alumínio; todas as outras embalagens estão disponíveis em blister normais de PVC-PVDC/Alumínio selados com folha de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

ou

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Espanha

ou

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

ou

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 100 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 150 mg comprimidos revestidos por película
Lacosamida Accord 200 mg comprimidos revestidos por película
lacosamida

A embalagem de início do tratamento é adequada apenas para adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e em adultos.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lacosamida Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lacosamida Accord
3. Como tomar Lacosamida Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lacosamida Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lacosamida Accord e para que é utilizado

O que é Lacosamida Accord

Lacosamida Accord contém lacosamida. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados “medicamentos antiepiléticos”. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia.

- Este medicamento foi-lhe prescrito para reduzir o seu número de crises (convulsões).

Para que é Lacosamida Accord utilizado

- Lacosamida Accord é utilizado:
 - isolado ou em associação com outros antiepiléticos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos para tratar um certo tipo de epilepsia caracterizada pela ocorrência de crise parcial com ou sem generalização secundária. Neste tipo de epilepsia, as crises afetam primeiro apenas um dos lados do seu cérebro. Porém, podem posteriormente estender-se a áreas maiores em ambos os lados do seu cérebro.
 - em associação com outros antiepiléticos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos para tratar as crises tónico-clónicas primárias generalizadas (grandes ataques epiléticos, incluindo perda de consciência) em doentes com epilepsia generalizada idiopática (o tipo de epilepsia que se pensa ter uma causa genética).

2. O que precisa de saber antes de tomar Lacosamida Accord

Não tome Lacosamida Accord

- se tem alergia à lacosamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Caso não tenha a certeza de ser alérgico, consulte o seu médico.
- se tem alergia ao amendoim ou à soja.
- se tiver um determinado tipo de doença ao nível do batimento cardíaco chamada bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau.

Não tome Lacosamida Accord se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord se:

- tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com medicamentos antiepiléticos como a lacosamida teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se a qualquer momento tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.
- tem um problema cardíaco que afeta o batimento do coração e tem frequentemente um batimento cardíaco particularmente lento, rápido ou irregular (nomeadamente, bloqueio AV, fibrilhação auricular e *flutter* auricular).
- tem uma doença cardíaca grave, como insuficiência cardíaca, ou se já teve um enfarte.
- se sente tonturas frequentemente ou cai com frequência. Lacosamida Accord pode causar tonturas, que podem aumentar o risco de acidente ou queda. Isto significa que deve ter precaução acrescida até estar familiarizado com os efeitos deste medicamento.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Se está a tomar Lacosamida Accord, fale com o seu médico se sentir um tipo novo de crise ou o agravamento de crises existentes.

Se está a tomar Lacosamida Accord e está a ter sintomas de ritmo cardíaco anómalo (como pulso fraco, rápido ou irregular, palpitações, falta de ar, sensação de atordoamento, desmaio), procure aconselhamento médico imediato (ver secção 4).

Crianças

Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade com epilepsia caracterizada pela ocorrência de crises de início parciais não é recomendado para crianças com menos de 4 anos de idade com crises tónico-clónicas primárias generalizadas. Isto porque ainda se desconhece se será eficaz e seguro para as crianças nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Lacosamida Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, diga ao seu médico ou farmacêutico se está a tomar um dos seguintes medicamentos que afetam o coração, uma vez que Lacosamida Accord também pode afetar o seu coração:

- medicamentos para tratar problemas cardíacos;
- medicamentos que podem aumentar o “intervalo PR” num exame ao coração (ECG ou eletrocardiograma), tais como medicamentos para a epilepsia ou para a dor chamados carbamazepina, lamotrigina ou pregabalina;
- medicamentos utilizados para tratar determinados tipos de irregularidades do ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Além disso, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que podem aumentar ou diminuir o efeito de Lacosamida Accord no seu corpo:

- medicamentos para tratar infeções fúngicas tais como fluconazol, itraconazol ou cetoconazol;
- um medicamento para o VIH tais como ritonavir;
- medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas tais como claritromicina ou rifampicina;
- Uma planta medicinal chamada erva de São João, utilizada para tratar a ansiedade ligeira e a depressão.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou

farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Lacosamida Accord com álcool

Como medida de precaução, não deve ingerir Lacosamida Accord e álcool.

Gravidez e amamentação

As mulheres férteis devem discutir o uso de contraceptivos com o médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se está grávida, não é recomendado tomar Lacosamida Accord, uma vez que os efeitos na gravidez e no feto são desconhecidos.

Não é recomendado amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Lacosamida Accord, pois Lacosamida Accord passa para o leite materno. Aconselhe-se imediatamente com o seu médico caso engravide ou esteja a pensar engravidar. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve ou não tomar Lacosamida Accord.

Não interrompa o tratamento sem falar primeiro com o seu médico, uma vez que tal pode fazer com que tenha mais crises (convulsões). Um agravamento da sua doença também pode prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza veículos motorizados ou bicicletas, nem utilize ferramentas ou máquinas até saber que efeitos este medicamento tem em si, uma vez que Lacosamida Accord pode causar tonturas ou visão turva.

Lacosamida Accord contém lecitina de soja.

Se for alérgico a amendoins ou à soja, não utilize este medicamento.

3. Como tomar Lacosamida Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Outra(s) forma(s) deste medicamento pode(m) ser mais adequada(s) para crianças; pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Tomar Lacosamida Accord

- Tome Lacosamida Accord duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo.
- Tente tomá-lo aproximadamente às mesmas horas, todos os dias.
- Engula o comprimido de Lacosamida Accord com um copo de água.
- Pode tomar Lacosamida Accord com ou sem alimentos.

Normalmente, começará por tomar uma dose baixa diariamente e o seu médico irá aumentá-la lentamente, ao longo de várias semanas. Quando atingir a dose que funciona para si, chamada “dose de manutenção”, irá tomar a mesma quantidade todos os dias. Lacosamida Accord é usado em tratamentos prolongados.

Deve continuar a tomar Lacosamida Accord até que o seu médico lhe diga para parar.

Quanto tomar

São indicadas abaixo as doses de Lacosamida Accord normalmente recomendadas para diferentes grupos etários e pesos. O seu médico pode prescrever uma dose diferente, caso sofra de problemas nos rins ou no fígado.

Apenas adolescentes e crianças com peso igual ou superior a 50 kg e adultos

Quando Lacosamida Accord é tomado isoladamente

A dose inicial habitual de Lacosamida Accord é de 50 mg duas vezes por dia.

O seu médico pode também prescrever uma dose inicial de 100 mg de Lacosamida Accord duas vezes por dia.

O seu médico pode aumentar a dose que toma duas vezes por dia em 50 mg a cada semana, até atingir uma dose de manutenção entre 100 mg e 300 mg duas vezes por dia.

Quando Lacosamida Accord é tomado com outros medicamentos antiepiléticos:

Início do tratamento (primeiras 4 semanas)

Esta embalagem (embalagem de início do tratamento) utiliza-se quando começa o tratamento com Lacosamida Accord.

A embalagem contém 4 embalagens diferentes no seu interior, para as primeiras 4 semanas de tratamento, sendo uma embalagem para cada semana.

Cada embalagem tem 14 comprimidos, correspondendo à toma de 2 comprimidos por dia, para 7 dias.

Cada embalagem contém uma dosagem diferente de Lacosamida Accord, para que possa aumentar a sua dose gradualmente.

Vai iniciar o seu tratamento com uma dose baixa de Lacosamida Accord, geralmente 50 mg duas vezes por dia, aumentando semanalmente. A tabela seguinte indica a dose diária geralmente adotada durante as primeiras 4 semanas de tratamento. O seu médico indicar-lhe-á se necessita de tomar as 4 embalagens.

Tabela: Início de tratamento (primeiras 4 semanas)

Semana	Embalagem a usar	Primeira dose (manhã)	Segunda dose (noite)	Dose diária TOTAL
Semana 1	Embalagem marcada com “semana 1”	50 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 50 mg)	50 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 50 mg)	100 mg
Semana 2	Embalagem marcada com “semana 2”	100 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 100 mg)	100 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 100 mg)	200 mg
Semana 3	Embalagem marcada com “semana 3”	150 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 150 mg)	150 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 150 mg)	300 mg
Semana 4	Embalagem marcada com “semana 4”	200 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 200 mg)	200 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 200 mg)	400 mg

Tratamento de manutenção (após as primeiras 4 semanas)

Após as primeiras 4 semanas de tratamento, o seu médico pode ajustar a dose que irá manter ao longo do tratamento. Esta dose é chamada dose de manutenção e vai depender da sua resposta a Lacosamida Accord. Para a generalidade dos doentes a dose de manutenção situa-se entre 200 mg e 400 mg por dia.

Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg

A embalagem de início do tratamento não é adequada para crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg.

Se tomar mais Lacosamida Accord do que deveria

Contactar imediatamente o seu médico se tomou mais Lacosamida Accord do que deveria. Não tente conduzir.

Pode sentir:

- tonturas;

- enjoos (náuseas, vômitos);
- crises (convulsões), problemas do ritmo cardíaco, tais como um batimento lento, rápido ou irregular, coma ou diminuição da pressão arterial com batimentos cardíacos rápidos e sudorese.

Caso se tenha esquecido de tomar Lacosamida Accord

- Se se esqueceu de tomar uma dose até 6 horas após a hora habitual, tome-a assim que se lembrar.
- Se se esqueceu de tomar uma dose mais de 6 horas após a hora habitual, não tome o comprimido esquecido. Tome Lacosamida Accord à hora seguinte a que normalmente tomaria.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lacosamida Accord

- Não pare de tomar Lacosamida Accord sem consultar o seu médico, pois a sua epilepsia pode reaparecer ou agravar-se.
- Caso o seu médico decida interromper o seu tratamento com Lacosamida Accord, ele irá dizer-lhe como deve reduzir a dose progressivamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se sentir algum dos seguintes efeitos:

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Dor de cabeça;
- Tonturas ou enjoos (náuseas);
- Visão dupla (diplopia).

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- Contrações breves de um músculo ou grupo de músculos (crises mioclónicas);
- Dificuldade em coordenar os movimentos ou andar; Dificuldade em manter o equilíbrio, tremor, formigamento (parestesia) ou espasmos musculares, cair facilmente e ficar com nódoas negras;
- Problemas de memória e dificuldade de pensamento ou em encontrar as palavras certas, confusão;
- Movimentos rápidos e descontrolados dos olhos (nistagmo), visão turva;
- Sensação “estar a andar à roda” (vertigem), sensação de embriaguez;
- Vômitos, boca seca, obstipação, indigestão, acumulação excessiva de gases no estômago ou nos intestinos, diarreia;
- Diminuição da capacidade de sentir ou da sensibilidade, dificuldade em articular palavras, distúrbios da atenção;
- Ruídos no ouvido tais como zumbidos, sons de campainhas ou assobios;
- Irritabilidade, dificuldade em dormir, depressão;
- Sonolência, cansaço ou fraqueza (astenia);
- Comichão, erupção cutânea.

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- Diminuição do número de batimentos cardíacos, palpitações, pulsação irregular ou outras alterações na atividade elétrica do coração (alterações da condução cardíaca);
- Sensação exagerada de bem-estar, ver e/ou ouvir coisas que não são reais;
- Reação alérgica pela toma do medicamento, urticária;

- As análises ao sangue podem indicar alteração da função hepática, lesão hepática;
- Pensamentos relacionados com suicídio ou magoar-se a si mesmo, tentativa de suicídio: fale imediatamente com o seu médico;
- Sentir-se zangado ou agitado;
- Pensamentos anómalos e/ou perda de sentido da realidade;
- Reação alérgica grave a qual causa inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou parte de baixo das pernas;
- Desmaio;
- Movimentos involuntários anormais (discinesia).

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Pulso anormalmente rápido (taquiarritmia ventricular);
- Ter a garganta inflamada, temperatura elevada e contrair mais infeções do que o habitual. As análises ao sangue podem indicar uma diminuição grave de um tipo específico de glóbulos brancos (agranulocitose);
- Uma reação cutânea grave, a qual pode incluir temperatura elevada e outros sintomas gripais, erupção na face, erupção extensa gânglios inchados (nódulos linfáticos aumentados). As análises ao sangue podem indicar aumento das enzimas hepáticas de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia);
- Uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (necrólise epidérmica tóxica);
- Convulsões.

Efeitos indesejáveis adicionais nas crianças

Os efeitos indesejáveis adicionais em crianças foram febre (pirexia), corrimento nasal (nasofaringite), garganta inchada (faringite), comer menos do que o habitual (diminuição do apetite), alterações no comportamento, agir de forma fora do normal (comportamento anormal) e falta de energia (letargia). Sentir-se com sono (sonolência) é um efeito indesejável muito frequente em crianças e pode afetar mais de 1 em 10 crianças.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lacosamida Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lacosamida Accord

A substância ativa é a lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 50 mg contém 50 mg de lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 100 mg contém 100 mg de lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 150 mg contém 150 mg de lacosamida.

1 comprimido de Lacosamida Accord 200 mg contém 200 mg de lacosamida.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: Celulose microcristalina, L-hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose (de baixa substituição), sílica coloidal anidra, crospovidona e estearato de magnésio.

Revestimento por película: Álcool polivinílico, polietilenoglicol, talco, dióxido de titânio (E171), lecitina (soja) e corantes*

* Os corantes são

Comprimido de 50 mg: Óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), laca de alumínio de indigotina (E132)

Comprimido de 100 mg: Óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimido de 150 mg: Óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimido de 200 mg: Laca de alumínio de indigotina (E132)

Qual o aspeto de Lacosamida Accord e conteúdo da embalagem

Lacosamida Accord 50 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, cor-de-rosa, aproximadamente com 10,3 x 4,8 mm, com a gravação “L” num lado e “50” do outro lado.

Lacosamida Accord 100 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor amarelo escuro, aproximadamente com 13,0 x 6,0 mm, com a gravação “L” num lado e “100” do outro lado.

Lacosamida Accord 150 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, de cor salmão, aproximadamente com 15,0 x 6,9 mm, com a gravação “L” num lado e “150” do outro lado.

Lacosamida Accord 200 mg são comprimidos revestidos por película, de forma oval, azuis, aproximadamente com 16,4 x 7,6 mm, com a gravação “L” num lado e “200” do outro lado.

A embalagem de início de tratamento contém 56 comprimidos revestidos por película em quatro embalagens:

- a embalagem marcada com “semana 1” contém 14 comprimidos de 50 mg,
- a embalagem marcada com “semana 2” contém 14 comprimidos de 100 mg,
- a embalagem marcada com “semana 3” contém 14 comprimidos de 150 mg,
- a embalagem marcada com “semana 4” contém 14 comprimidos de 200 mg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espanha

Fabricante

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Países Baixos

ou

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, Espanha

ou

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

ou

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Lacosamida Accord 10 mg/ml solução para perfusão lacosamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lacosamida Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lacosamida Accord
3. Como utilizar Lacosamida Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lacosamida Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lacosamida Accord e para que é utilizado

O que é Lacosamida Accord

Lacosamida Accord contém lacosamida, que pertence a um grupo de medicamentos chamados “medicamentos antiepiléticos”. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia.

- Este medicamento foi-lhe prescrito para reduzir o número de crises (convulsões).

Para que é que Lacosamida Accord é utilizado

- É utilizado:
 - isolado ou em associação com outros medicamentos antiepiléticos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos para tratar um certo tipo de epilepsia caracterizada pela ocorrência de crise parcial com ou sem generalização secundária. Neste tipo de epilepsia, as crises afetam primeiro apenas um dos lados do seu cérebro. Porém, podem posteriormente estender-se a áreas maiores em ambos os lados do seu cérebro;
 - em associação com outros antiepiléticos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos para tratar as crises tónico-clónicas primárias generalizadas (grandes ataques epiléticos, incluindo perda de consciência) em doentes com epilepsia generalizada idiopática (o tipo de epilepsia que se pensa ter uma causa genética).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Lacosamida Accord

Não utilize Lacosamida Accord

- se tem alergia à lacosamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Caso não tenha a certeza de ser alérgico, consulte o seu médico.
- se tiver um determinado tipo de doença ao nível do batimento cardíaco chamada bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau.

Não utilize Lacosamida Accord se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Lacosamida Accord se:

- tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com medicamentos antiepiléticos como a lacosamida teve pensamentos de

autoagressão ou suicídio. Se a qualquer momento tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.

- tem um problema cardíaco que afeta o batimento do coração e tem frequentemente um batimento cardíaco particularmente lento, rápido ou irregular (nomeadamente, bloqueio AV, fibrilhação auricular e *flutter* auricular).
- tem uma doença cardíaca grave, como insuficiência cardíaca, ou se já teve um enfarte.
- se sente tonturas frequentemente ou cai com frequência. Lacosamida Accord pode causar tonturas, que podem aumentar o risco de acidente ou queda. Isto significa que deve ter precaução acrescida até estar familiarizado com os efeitos deste medicamento.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Se está a tomar Lacosamida Accord, fale com o seu médico se sentir um tipo novo de crise ou o agravamento de crises existentes.

Se está a tomar Lacosamida Accord e está a ter sintomas de ritmo cardíaco anómalo (como pulso fraco, rápido ou irregular, palpitações, falta de ar, sensação de atordoamento, desmaio), procure aconselhamento médico imediato (ver secção 4).

Crianças

Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade com epilepsia caracterizada pela ocorrência de crises de início parcial e não é recomendado para crianças com menos de 4 anos de idade com crises tónico-clónicas primárias generalizadas. Isto porque ainda se desconhece se será eficaz e seguro para as crianças nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Lacosamida Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Em particular, diga ao seu médico ou farmacêutico se está a tomar um dos seguintes medicamentos que afetam o coração, uma vez que Lacosamida Accord também pode afetar o seu coração:

- Medicamentos para tratar problemas cardíacos;
- Medicamentos que podem aumentar o “intervalo PR” num exame ao coração (ECG ou eletrocardiograma), tais como medicamentos para a epilepsia ou para a dor chamados carbamazepina, lamotrigina ou pregabalina;
- Medicamentos utilizados para tratar determinados tipos de irregularidades do ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Lacosamida Accord.

Além disso, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que podem aumentar ou diminuir o efeito de Lacosamida Accord no seu corpo:

- Medicamentos para tratar infeções fúngicas como fluconazol, itraconazol ou cetoconazol;
- Um medicamento para o VIH chamado ritonavir;
- Medicamentos para tratar infeções bacterianas como claritromicina ou rifampicina;
- Uma planta medicinal chamada Erva de São João, utilizada para tratar a ansiedade ligeira e a depressão.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Lacosamida Accord com álcool

Como medida de precaução, não deve utilizar Lacosamida Accord e álcool.

Gravidez e amamentação

As mulheres férteis devem discutir o uso de contraceptivos com o médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Se está grávida, não é recomendado utilizar Lacosamida Accord, uma vez que os efeitos na gravidez e no feto são desconhecidos. Não é recomendado amamentar o seu bebé enquanto estiver a utilizar Lacosamida Accord, pois Lacosamida Accord passa para o leite materno. Aconselhe-se imediatamente com o seu médico caso engravide ou esteja a pensar engravidar. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve ou não utilizar Lacosamida Accord.

Não interrompa o tratamento sem falar primeiro com o seu médico, uma vez que tal pode fazer com que tenha mais crises (convulsões). Um agravamento da sua doença também pode prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza veículos motorizados ou bicicletas, nem utilize ferramentas ou máquinas até saber que efeitos este medicamento tem em si, uma vez que Lacosamida Accord pode causar tonturas ou visão turva.

Lacosamida Accord contém sódio

Este medicamento contém 2,6 mmol (ou 60 mg) de sódio (principal componente do sal de cozinha/mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto equivale a 3% da ingestão alimentar máxima diária recomendada de sódio para um adulto. Tem de o saber se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Lacosamida Accord

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico lhe indicou. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilizar Lacosamida Accord

- O tratamento com Lacosamida Accord pode ser iniciado:
 - tomando o medicamento por via oral ou
 - recebendo o medicamento por perfusão intravenosa (por vezes chamada “perfusão IV”), em que o medicamento lhe é administrado na veia por um médico ou enfermeiro. O tempo de perfusão varia entre 15 e 60 minutos.
- A perfusão IV é geralmente utilizada por um curto período de tempo, quando a administração por via oral (boca) não é possível.
- O seu médico irá decidir durante quantos dias receberá perfusões. Existe experiência com administração de duas perfusões diárias de Lacosamida Accord até 5 dias. Para tratamentos mais longos, a lacosamida está disponível em comprimidos e xarope.

Quando passa da administração por perfusão para a toma do medicamento por via oral (ou vice-versa), a quantidade total que toma por dia e a frequência das tomas mantêm-se inalteradas.

- Utilize Lacosamida Accord duas vezes por dia - uma de manhã e outra à noite.
- Tente utilizá-lo aproximadamente às mesmas horas, todos os dias.

Quanto utilizar

São indicadas abaixo as doses de Lacosamida Accord normalmente recomendadas para diferentes grupos etários e pesos. O seu médico pode prescrever uma dose diferente, caso sofra de problemas nos rins ou no fígado.

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

Quando Lacosamida Accord é utilizado isoladamente

A dose inicial habitual de Lacosamida Accord é de 50 mg duas vezes por dia

O tratamento com Lacosamida Accord também pode ser iniciado com uma dose de 100 mg de Lacosamida Accord duas vezes por dia.

O seu médico pode aumentar a dose que recebe duas vezes por dia em 50 mg a cada semana, até atingir uma dose de manutenção entre 100 mg e 300 mg duas vezes por dia.

Quando Lacosamida Accord é utilizado com outros medicamentos antiepiléticos

A dose inicial habitual de Lacosamida Accord é de 50 mg duas vezes por dia.

O seu médico pode aumentar a dose que recebe duas vezes por dia em 50 mg a cada semana, até atingir uma dose de manutenção entre 100 mg e 200 mg duas vezes por dia.

Se o seu peso for igual ou superior a 50 kg, o seu médico pode decidir iniciar o tratamento com Lacosamida Accord através de uma dose de “carga” única de 200 mg. Deve depois iniciar a sua dose de manutenção 12 horas mais tarde.

Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg

- *No tratamento de crise de início parcial:* tenha em atenção que Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade.

- *No tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas:* tenha em atenção que Lacosamida Accord não é recomendado para crianças com menos de 4 anos de idade.

Quando Lacosamida Accord é utilizado isoladamente

O seu médico irá decidir a dose de Lacosamida Accord em função do seu peso corporal.

A dose inicial habitual é de 1 mg (0,1 ml) por cada quilograma (kg) de peso corporal, duas vezes por dia.

O seu médico pode então aumentar a dose que toma duas vezes por dia em 1 mg (0,1 ml) por cada kg do seu peso corporal, a cada semana, até atingir uma dose de manutenção.

São fornecidas abaixo tabelas de dosagem que incluem a dose máxima recomendada. Para fins meramente informativos. O seu médico irá estabelecer a dose certa para si:

A utilizar duas vezes por dia, para crianças a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 40 kg

Peso	Semana 1 Dose inicial: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 0,5 ml/kg	Semana 6 Dose máxima recomendada: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

A utilizar duas vezes por dia, para crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 40 kg e inferior a 50 kg

Peso	Semana 1 Dose inicial: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 Dose máxima recomendada: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Quando Lacosamida Accord é utilizado com outros medicamentos antiepiléticos

O seu médico irá decidir a dose de Lacosamida Accord em função do seu peso corporal.

Para crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 50 kg, a dose inicial

habitual é de 1 mg (0,1 ml) por cada quilograma (kg) de peso corporal, duas vezes por dia. O seu médico pode então aumentar a dose que toma duas vezes por dia em 1 mg (0,1 ml) por cada kg de peso corporal, a cada semana, até atingir uma dose de manutenção.

São fornecidas abaixo tabelas de dosagem que incluem a dose máxima recomendada. Para fins meramente informativos. O seu médico irá estabelecer a dose certa para si:

A utilizar duas vezes por dia, para crianças a partir dos 2 anos de idade com **peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg**

Peso	Semana 1 Dose inicial: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 0,5 ml/kg	Semana 6 Dose máxima recomendada: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

A utilizar duas vezes por dia, para crianças e adolescentes com **peso igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg**

Peso	Semana 1 Dose inicial: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 Dose máxima recomendada: 0,5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

A utilizar duas vezes por dia, para crianças e adolescentes com **peso igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg**

Peso	Semana 1 Dose inicial: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 Dose máxima recomendada: 0,4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

Se parar de utilizar Lacosamida Accord

Caso o seu médico decida interromper o seu tratamento com Lacosamida Accord, irá dizer-lhe como deve reduzir a dose progressivamente. Esta medida previne o reaparecimento da epilepsia ou o seu agravamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A incidência de reações adversas ao nível do sistema nervoso central, tais como tonturas, pode ser superior após a administração de uma dose de “carga” única.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se sentir algum dos seguintes efeitos:

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Dor de cabeça;
- Tonturas ou enjoos (náuseas);
- Visão dupla (diplopia).

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- Contrações breves de um músculo ou grupo de músculos (crises mioclônicas);
- Dificuldade em coordenar os movimentos ou andar;
- Dificuldade em manter o equilíbrio, tremor, formiguelo (parestesia) ou espasmos musculares, cair facilmente e ficar com nódulos negros;
- Problemas de memória e dificuldade de pensamento ou em encontrar as palavras certas, confusão;
- Movimentos rápidos e descontrolados dos olhos (nistagmo), visão turva;
- Sensação “estar a andar à roda” (vertigem), sensação de embriaguez;
- Vômitos, boca seca, obstipação, indigestão, acumulação excessiva de gases no estômago ou nos intestinos, diarreia;
- Diminuição da capacidade de sentir ou da sensibilidade, dificuldade em articular palavras, distúrbios da atenção;
- Ruídos no ouvido tais como zumbidos, sons de campainhas ou assobios;
- Irritabilidade, dificuldade em dormir, depressão;
- Sonolência, cansaço ou fraqueza (astenia);
- Comichão, erupção cutânea.

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- Diminuição do número de batimentos cardíacos, palpitações, pulsação irregular ou outras alterações na atividade elétrica do coração (alterações da condução cardíaca);
- Sensação exagerada de bem-estar, ver e/ou ouvir coisas que não são reais;
- Reação alérgica pela toma do medicamento, urticária;
- As análises ao sangue podem indicar alteração da função hepática, lesão hepática;
- Pensamentos relacionados com suicídio ou magoar-se a si mesmo, tentativa de suicídio: fale imediatamente com o seu médico;
- Sentir-se zangado ou agitado;
- Pensamentos anormais ou perda de sentido da realidade;
- Reação alérgica grave a qual causa inchaço da face, garganta, mãos, pés, tornozelos ou parte de baixo das pernas;
- Desmaio.
- Movimentos involuntários anormais (discinesia)

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Pulso anormalmente rápido (taquiarritmia ventricular);
- Ter a garganta inflamada, temperatura elevada e contrair mais infeções do que o habitual. As análises ao sangue podem indicar uma diminuição grave de um tipo específico de glóbulos brancos (agranulocitose);
- Uma reação grave na pele, a qual pode incluir temperatura elevada e outros sintomas gripais, erupção na face, erupção extensa, gânglios inchados (nódulos linfáticos aumentados). As análises ao sangue podem indicar aumento das enzimas hepáticas e de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia);
- Uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (necrólise epidérmica tóxica);
- Convulsões.

Efeitos indesejáveis adicionais quando administrado por perfusão intravenosa

Podem verificar-se efeitos indesejáveis locais:

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- Dor ou desconforto no local da injeção, ou irritação.

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- Vermelhidão no local da injeção.

Efeitos indesejáveis adicionais nas crianças

Os efeitos indesejáveis adicionais em crianças foram febre (pirexia), corrimento nasal (nasofaringite), garganta inchada (faringite), comer menos do que o habitual (diminuição do apetite), alterações no comportamento, agir de forma fora do normal (comportamento anormal) e falta de energia (letargia). Sentir-se com sono (sonolência) é um efeito indesejável muito frequente em crianças e pode afetar mais de 1 em 10 crianças.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lacosamida Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Cada frasco de Lacosamida Accord solução para perfusão deve ser utilizado uma única vez (dose única). A solução não utilizada deve ser rejeitada.

Só deve ser utilizada solução livre de partículas e sem coloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lacosamida Accord

- A substância ativa é a lacosamida.
1 ml de Lacosamida Accord solução para perfusão contém 10 mg de lacosamida.
1 frasco para injetáveis contém 20 ml de Lacosamida Accord solução para perfusão, equivalente a 200 mg de lacosamida.
- Os outros componentes são: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Lacosamida Accord e conteúdo da embalagem

- Lacosamida Accord 10 mg/ml solução para perfusão é uma solução clara e incolor, isenta de partículas.

Lacosamida Accord solução para perfusão está disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis e 5 frascos para injetáveis. Cada frasco para injetáveis contém 20 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
ESPANHA

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde.

Cada frasco para injetáveis de Lacosamida Accord solução para perfusão deve ser utilizado em administração única exclusiva. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada (ver secção 3).

Lacosamida Accord solução para perfusão pode ser administrado sem diluição ou pode ser diluída com as seguintes soluções: cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), glucose de 50 mg/ml (5%) ou solução de lactato de Ringer.

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

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 24 horas a temperaturas até 25 °C quando o medicamento foi misturado com estes diluentes e conservado em sacos de PVC.