

001

**LACOTEM®**  
**LACOSAMIDA**  
**50 mg – 100 mg**  
**Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Médica

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Lacosamida	50,000 mg
Excipientes c.s.p	

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Lacosamida	100,00 mg
Excipientes c.s.p	

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antiepiléptico.

Código ATC: N03A X18

**FARMACOLOGÍA:**

***Mecanismo de acción:***

El mecanismo preciso por el cual lacosamida ejerce sus efectos antiepilépticos en humanos aún no se ha esclarecido por completo. Estudios electrofisiológicos *in vitro* demostraron que lacosamida mejora selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, lo cual da como resultado la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la descarga neuronal repetitiva.

***Farmacodinamia:***

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético-farmacodinámico (eficacia) basado en los datos combinados de los 3 ensayos de eficacia sobre convulsiones de inicio parcial. La exposición a lacosamida está correlacionada con la disminución en la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, las dosis superiores a 400 mg/día no confieren un beneficio adicional en los análisis de grupos.

***Electrofisiología cardíaca:***

Los efectos electrocardiográficos de lacosamida fueron determinados en un ensayo con sujetos sanos. Las dosis crónicas de 400 mg y 800 mg/día, administradas por vía oral fueron comparadas con placebo y un control positivo (400 mg de moxifloxacina). Lacosamida no prolongó el intervalo QTc y no tuvo un efecto relacionado con la dosis o clínicamente importante sobre la duración del QRS. Lacosamida produjo un pequeño aumento en la media del intervalo PR que se relacionó con la dosis. En estado estacionario, el tiempo de la media del intervalo PR máximo observado se correspondió con el tiempo máximo ( $t_{máx}$ ). El aumento máximo en el intervalo PR (en el  $t_{máx}$ ) con sustracción del placebo fue 7,3 ms en el caso del grupo que recibió 400 mg/día y 11,9 ms en el caso del grupo que recibió 800 mg/día.

La media de aumento máximo en el intervalo PR (con sustracción de placebo) en el caso de la dosis de lacosamida de 400 mg/día fue 3,1 ms en pacientes con convulsiones de inicio parcial y 9,4 ms en pacientes con neuropatía diabética.

***Farmacocinética:***

La farmacocinética de lacosamida ha sido estudiada en sujetos adultos sanos (rango de edad de 18 a 87), adultos con convulsiones de inicio parcial, adultos con neuropatía diabética y sujetos con insuficiencia renal e insuficiencia hepática. La farmacocinética es similar en todos ellos.

Lacosamida se absorbe por completo después de la administración oral con un efecto insignificante de primer paso con una disponibilidad biológica absoluta alta de alrededor del 100%. Las concentraciones plasmáticas máximas de lacosamida se alcanzan alrededor de 1 a 4 horas luego de la administración de una dosis oral y la vida media de eliminación es aproximadamente 13 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se logran después de 3 días de administración repetida dos veces por día. La farmacocinética de lacosamida es proporcional a la dosis (100-800 mg) e invariable con el tiempo, con poca variabilidad inter- e intrasujeto. En comparación con lacosamida, el principal metabolito, O-desmetil metabolito, posee un  $t_{máx}$  (de 0,5 a 12 horas) y una vida media de eliminación (de 15 a 23 horas)

más prolongados.

**Absorción y biodisponibilidad:**

Lacosamida se absorbe por completo luego de la administración oral. La biodisponibilidad oral de lacosamida comprimidos es aproximadamente el 100%. Los alimentos no afectan la velocidad y el grado de absorción.

**Distribución:**

El volumen de distribución es aproximadamente 0,6 l/kg y, en consecuencia, cercano al volumen de agua corporal total. Lacosamida se une a proteínas plasmáticas en menos del 15%.

**Metabolismo y eliminación:**

Lacosamida es eliminado de la circulación sistémica, principalmente, mediante excreción renal y biotransformación.

Después de la administración oral e intravenosa de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-lacosamida, aproximadamente el 95% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y menos del 0,5% en las heces. Los principales compuestos excretados fueron lacosamida sin metabolizar (alrededor del 40% de la dosis), su metabolito O-desmetil (alrededor del 30%) y una fracción polar estructuralmente desconocida (~20%). La exposición plasmática del principal metabolito humano, O-desmetil-lacosamida, es aproximadamente el 10% de lacosamida. Este metabolito no tiene actividad farmacológica conocida.

Las isoformas CYP responsables principalmente por la formación del metabolito principal (O-desmetil) son CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. La vida media de eliminación del fármaco sin metabolizar es aproximadamente 13 horas y no se ve alterada por dosis diferentes, dosis múltiples o la administración intravenosa.

No hay interconversión enantiomérica de lacosamida.

**FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECÍFICAS:**

**Insuficiencia renal:**

Lacosamida y su metabolito principal son eliminados de la circulación sistémica principalmente mediante excreción renal.

El AUC de lacosamida se incrementó alrededor del 25% en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50-80 ml/min) y moderada (ClCr 30-50 ml/min), y 60% en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr ≤ 30 ml/min) en comparación con sujetos con función renal normal (ClCr > 80 ml/min), mientras que la C<sub>máx</sub> no se vio afectada. Lacosamida es eliminado del plasma en forma efectiva mediante hemodiálisis. Después de 4 horas de hemodiálisis, el AUC de lacosamida se redujo aproximadamente el 50%.

**Insuficiencia hepática:**

Lacosamida sufre metabolismo. Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) mostraron concentraciones plasmáticas de lacosamida más altas (AUC aproximadamente 50-60% mayor que los sujetos sanos). La farmacocinética de lacosamida no fue evaluada en insuficiencia hepática grave.

**Pacientes pediátricos (4 a 17 años):**

El perfil farmacocinético pediátrico de lacosamida se determinó en un análisis farmacocinético poblacional utilizando datos escasos de la concentración plasmática obtenidos en estudios en pacientes pediátricos de 4 años a menos de 17 años de edad con convulsiones de inicio parcial. Tanto el aclaramiento aparente como el volumen de distribución aparente aumentan a medida que aumenta el peso corporal. Para pacientes que pesan 11 kg, 28,9 kg (el peso corporal medio de la población) y 70 kg, la vida media plasmática típica (t<sub>1/2</sub>) es de 7,4 horas, 10,6 horas y 14,8 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan después de 3 días de administración repetida dos veces al día. Es necesario un régimen de dosificación basado en el peso para lograr exposiciones a lacosamida en pacientes pediátricos de 4 a menos de 17 años de edad similares a las observadas en adultos tratados con dosis efectivas de lacosamida.

La farmacocinética de lacosamida en pacientes pediátricos es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial y como terapia adyuvante para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

**Pacientes de edad avanzada:**

En los pacientes de edad avanzada (> 65 años), el AUC normalizada por dosis y peso corporal y la C<sub>máx</sub> son alrededor del 20% mayores que en los sujetos jóvenes (18-64 años). Esto puede estar relacionado con el peso corporal y una disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada.

**Género:**

Los ensayos clínicos indican que el género no tiene una influencia clínicamente importante sobre la farmacocinética de lacosamida.

**Raza:**

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de lacosamida entre individuos asiáticos, negros y caucásicos.

**Polimorfismo de CYP2C19:**

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de lacosamida entre los metabolizadores lentos y los metabolizadores rápidos de CYP2C19. Los resultados de un ensayo con metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos de la isoenzima CYP 2C19 del citocromo P450 mostró que las concentraciones plasmáticas de lacosamida fueron similares en ambos grupos, pero las concentraciones plasmáticas y la cantidad excretada en la orina del metabolito O-desmetil se redujeron en alrededor del 70% en los metabolizadores lentos en comparación con los rápidos.

**TOXICIDAD PRECLÍNICA:****Carcinogénesis:**

No hubo evidencia de carcinogenicidad relacionada con el fármaco en ratones o ratas. Ratones y ratas recibieron lacosamida por vía oral una vez por día durante 104 semanas en dosis que producen exposiciones plasmáticas (AUC) hasta aproximadamente 1 y 3 veces, respectivamente, el AUC plasmático en humanos en la dosis máxima recomendada en humanos de 400 mg/día.

**Mutagénesis:**

Lacosamida fue negativa en la prueba de Ames *in vitro* y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. Lacosamida indujo una respuesta positiva en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*.

**Fertilidad:**

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas en dosis que produjeron exposiciones plasmáticas (AUC) hasta aproximadamente 2 veces el AUC plasmático en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos.

**INDICACIONES:**

Tratamiento de convulsiones de inicio parcial en monoterapia o terapia adyuvante.

Tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en terapia adyuvante.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

La dosis recomendada para pacientes a partir de los 17 años, o mayores de 4 años que pesen 50 kg o más se incluye en la Tabla 1.

En pacientes de 4 a 17 años de edad que pesen menos de 50 kg, el régimen de dosificación recomendado depende del peso corporal, por lo que los comprimidos de lacosamida no estarían indicados.

La dosis debe aumentarse según la respuesta clínica y la tolerabilidad, no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder los que se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Dosis recomendada para pacientes de 17 años o más para convulsiones de inicio parcial (monoterapia o terapia adyuvante) y convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (terapia complementaria) \*

Edad y Peso corporal	Dosis Inicial	Régimen de Titulación	Dosis de mantenimiento
----------------------	---------------	-----------------------	------------------------

Adultos (17 años en adelante)	<b>Monoterapia **:</b> 100 mg dos veces al día (200 mg por día) <b>Terapia adyuvante:</b> 50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Aumentar en 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	<b>Monoterapia **:</b> 150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día) <b>Terapia adyuvante:</b> 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
	<b>Dosis inicial alternativa:</b> dosis de carga única de 200 mg, seguida 12 horas después de 100 mg dos veces al día		
Pacientes pediátricos que pesen 50 kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Aumentar en 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	<b>Monoterapia **:</b> 150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día) <b>Terapia adyuvante:</b> 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)

\* Cuando no se especifica, la dosis es la misma para la monoterapia para las convulsiones de inicio parcial y la terapia complementaria para las convulsiones de inicio parcial o las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

\*\* Monoterapia solo para convulsiones de inicio parcial.

En ensayos clínicos en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, una dosis superior a 200 mg dos veces al día (400 mg por día) no fue más eficaz y se asoció con una tasa sustancialmente mayor de reacciones adversas.

***Cambio de tratamiento desde otro fármaco antiepiléptico (FAE) a monoterapia con lacosamida para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:***

Para los pacientes que ya están en un solo FAE y cambiarán el tratamiento a lacosamida en monoterapia, la suspensión del FAE concomitante no debe hacerse hasta que se alcance la dosis terapéutica de lacosamida y se haya administrado durante al menos 3 días. Se recomienda una retirada gradual del FAE concomitante durante al menos 6 semanas.

***Pacientes con insuficiencia renal:***

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave [clearance de creatinina (ClCr) menor o igual que 30 ml/min] y en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima recomendada.

En todos los pacientes con insuficiencia renal, la titulación de la dosis debe realizarse con precaución.

Hemodiálisis: Lacosamida se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis. Después de un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, se debe considerar una dosis suplementaria de hasta un 50%.

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C9: Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2C9.

***Pacientes con insuficiencia hepática:***

Para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima. La titulación de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

No se recomienda el uso de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C9: Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2C9.

#### **FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Lacosamida puede tomarse con o sin comida. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco líquido. No divida los comprimidos.

#### ***Suspensión del tratamiento:***

Al suspender el tratamiento con lacosamida, se recomienda un retiro gradual durante al menos 1 semana.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula.

#### **ADVERTENCIAS:**

##### ***Ideación y comportamiento suicidas:***

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluyendo lacosamida, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben monitorearse a fin de detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o el comportamiento suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FAE diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los FAE presentaron, aproximadamente, el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC de 95%: 1,2- 2,7) de tener pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que presentaron una media de duración del tratamiento de 12 semanas, la incidencia calculada de ideación o comportamiento suicidas entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue 0,43% en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes que recibieron placebo, lo cual representa un incremento de alrededor un caso de pensamientos o comportamiento suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se produjeron cuatro suicidios en los pacientes tratados con los fármacos en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero la cantidad de eventos es demasiado pequeña como para sacar alguna conclusión sobre el efecto de los fármacos sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de tener pensamientos o comportamiento suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de iniciar el tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. Como la mayoría de los ensayos clínicos en los análisis no se prolongó por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de tener pensamientos o comportamiento suicidas después de las 24 semanas.

Por lo general, el riesgo de presentar pensamientos o comportamiento suicidas fue constante entre los fármacos en los datos analizados. El haber hallado un incremento en el riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE usados para cualquier indicación. El riesgo no varió en gran medida por edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo de todos los FAE evaluados según la indicación.

**Tabla 2:** Riesgo de los fármacos antiepilépticos en el análisis combinado según la indicación.

<b>Indicación</b>	<b>Pacientes que recibieron placebo con eventos por cada 1000 pacientes</b>	<b>Pacientes que recibieron fármacos con eventos por cada 1000 pacientes</b>	<b>Riesgo relativo*</b>	<b>Diferencia de riesgo**</b>
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Trastornos psiquiátricos	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9

Total	2,4	4,3	1,8	1,9
-------	-----	-----	-----	-----

\*Incidencia de eventos en pacientes que recibieron fármacos/Incidencia en pacientes que recibieron placebo

\*\* Pacientes que recibieron fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes

El riesgo relativo de tener pensamientos o comportamiento suicidas fue más alto en ensayos clínicos sobre epilepsia que en ensayos clínicos sobre trastornos psiquiátricos u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares.

Cualquiera que considere prescribir lacosamida o cualquier otro FAE debe sopesar este riesgo con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben antiepilépticos están asociadas con morbilidad y mortalidad, y un aumento en el riesgo de tener pensamientos y comportamiento suicidas. De manifestarse pensamientos o comportamiento suicidas durante la terapia, el médico prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado puede estar vinculada con la enfermedad que se está tratando.

#### ***Mareos y ataxia:***

Lacosamida puede causar mareos y ataxia en pacientes adultos y pediátricos.

En estudios en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial que tomaban de 1 a 3 FAE concomitantes, el 25% de los pacientes que recibieron las dosis recomendadas de lacosamida (200 a 400 mg/día) experimentaron mareos (en comparación con el 8% de los pacientes tratados con placebo) y fue el evento adverso que condujo con mayor frecuencia a la interrupción del tratamiento. El 6% de los pacientes que recibieron las dosis recomendadas experimentó ataxia (en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo). La aparición de mareos y ataxia se observó con mayor frecuencia durante la titulación de la dosis. Hubo un aumento sustancial de estos eventos adversos a dosis superiores a 400 mg/día.

#### ***Anomalías de la conducción y el ritmo cardíaco:***

##### ***Prolongación del intervalo PR, bloqueo aurículo-ventricular y taquiarritmia ventricular:***

Se han observado prolongaciones dependientes de la dosis en el intervalo PR con lacosamida en estudios clínicos en pacientes adultos y voluntarios sanos. En ensayos clínicos complementarios en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, se observó bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado asintomático como una reacción adversa en el 0,4% de los pacientes que recibieron lacosamida. Se observó un caso de bradicardia profunda en un paciente durante una infusión de 15 minutos de 150 mg de lacosamida. Cuando se administra lacosamida con otros medicamentos que prolongan el intervalo PR, es posible una mayor prolongación de P.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos de arritmias cardíacas en pacientes tratados con lacosamida, que incluyen bradicardia, bloqueo AV y taquiarritmia ventricular, que rara vez han provocado asistolia, paro cardíaco y muerte. La mayoría de los casos, aunque no todos, se han producido en pacientes con trastornos proarrítmicos subyacentes o en aquellos que tomaban medicamentos concomitantes que afectan la conducción cardíaca o prolongan el intervalo PR. Estos eventos han ocurrido con las vías de administración oral e intravenosa y en las dosis prescritas, así como en sobredosis.

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas subyacentes, como problemas conocidos de conducción cardíaca (por ejemplo, bloqueo AV de primer grado marcado, bloqueo AV de segundo grado o superior y síndrome del seno enfermo sin marcapasos), enfermedad cardíaca grave (como isquemia de miocardio o insuficiencia cardíaca, o enfermedad cardíaca estructural) y canalopatías de sodio cardíacas (p. ej., síndrome de Brugada). Lacosamida también debe usarse con precaución en pacientes que toman medicamentos concomitantes que afectan la conducción cardíaca, incluyendo bloqueantes de los canales de sodio, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes de los canales de potasio y medicamentos que prolongan el intervalo PR. En tales pacientes, se recomienda obtener un ECG antes de comenzar el tratamiento con lacosamida y después de ajustar a la dosis de mantenimiento en el estado estacionario. Además, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca si se les administra lacosamida por vía intravenosa.

##### ***Fibrilación y aleteo auricular:***

En los ensayos a corto plazo de lacosamida en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, no hubo casos de fibrilación o aleteo auricular. Tanto la fibrilación auricular como el aleteo auricular se han informado en ensayos abiertos de convulsiones de inicio parcial y en la experiencia posterior a la comercialización. En pacientes adultos con neuropatía diabética, para los que lacosamida no está indicado, el 0,5% de los pacientes tratados con lacosamida experimentaron como reacción adversa

fibrilación o aleteo auricular, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. La administración de lacosamida puede predisponer a arritmias auriculares (fibrilación o aleteo auricular), especialmente en pacientes con neuropatía diabética y/o enfermedad cardiovascular.

***Síncope:***

En los ensayos controlados a corto plazo de lacosamida en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial sin enfermedades sistémicas significativas, no hubo un aumento de síncope en comparación con placebo. En los ensayos controlados a corto plazo en pacientes adultos con neuropatía diabética, para los que no está indicado lacosamida, el 1,2% de los pacientes que fueron tratados con lacosamida notificaron como reacción adversa síncope o pérdida del conocimiento, en comparación con el 0% de los pacientes con neuropatía diabética tratados con placebo. La mayoría de los casos de síncope se observaron en pacientes que recibieron dosis superiores a 400 mg/día. La causa del síncope no se determinó en la mayoría de los casos. Sin embargo, varios se asociaron con cambios en la presión arterial ortostática, aleteo/fibrilación auricular (y taquicardia asociada) o bradicardia. También se han observado casos de síncope en estudios clínicos abiertos de convulsiones de inicio parcial en pacientes adultos y pediátricos. Estos casos se asociaron con antecedentes de factores de riesgo de enfermedad cardíaca y el uso de fármacos que ralentizan la conducción AV.

***Discontinuación de antiepilépticos (FAE):***

Al igual que con todos los FAE, lacosamida debe suspenderse gradualmente (durante, por lo menos, 1 semana) para minimizar la posibilidad de que se incremente la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos.

***Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/ hipersensibilidad multiorgánica:***

Se han informado casos de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman medicamentos antiepilépticos, incluyendo lacosamida. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. El síndrome de DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, exantema, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con compromiso de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, que a veces se asemeja a una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia.

Este trastorno es variable en su expresión y otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante señalar que pueden presentarse manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía) aunque el exantema no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado de inmediato. Lacosamida debe suspenderse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

**PRECAUCIONES:**

***Embarazo:***

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de lacosamida en mujeres embarazadas.

Lacosamida produjo toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal y perinatal, déficit de crecimiento) en ratas después de la administración durante la preñez. Se observó neurotoxicidad del desarrollo en ratas después de la administración durante un período de desarrollo posnatal correspondiente al tercer trimestre del embarazo humano. Estos efectos se observaron a dosis asociadas con exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes.

***Lactancia:***

No hay datos sobre la presencia de lacosamida en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

Los estudios en ratas lactantes han demostrado la excreción de lacosamida y/o sus metabolitos en la leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica del tratamiento materno y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por lacosamida o por la afección materna subyacente.

***Uso pediátrico:***

Se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial y como terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos con epilepsia generalizada idiopática de 4 a menos de 17 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años.

**Datos en animales:**

Se ha demostrado *in vitro* que lacosamida interfiere con la actividad de la proteína 2 mediadora de la respuesta a la colapsina (CRMP-2), una proteína involucrada en la diferenciación neuronal y el control de la excrecencia axonal. No se pueden descartar los posibles efectos adversos relacionados con el desarrollo del SNC. La administración de lacosamida a ratas durante los períodos neonatal y juvenil del desarrollo postnatal (aproximadamente equivalente al desarrollo neonatal a adolescente en humanos) resultó en una disminución del peso del cerebro y cambios neuroconductuales a largo plazo (rendimiento en campo abierto alterado, déficits en el aprendizaje y la memoria). La dosis sin efecto para la neurotoxicidad del desarrollo en ratas se asoció con una exposición a lacosamida plasmática (AUC) menor que en humanos a la dosis máxima recomendada de 400 mg/día.

**Uso geriátrico:**

Hubo un número insuficiente de pacientes en edad avanzada en ensayos sobre convulsiones de inicio parcial para determinar adecuadamente si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

No es necesario el ajuste de la dosis de lacosamida basado en la edad. En pacientes de edad avanzada, el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, disminución de la función renal, aumento de anomalías de la conducción cardíaca y polimedicación.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Según los datos en adultos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve a moderada (ClCr  $\geq$  30 ml/min). En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) y en aquellos con enfermedad renal en etapa terminal, se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes con insuficiencia renal, la titulación de la dosis debe realizarse con precaución.

Lacosamida se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis. Se debe considerar la administración de un suplemento de dosis de hasta el 50% después de la hemodiálisis.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

Según los datos en adultos, para pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática leve a moderada, se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben ser observados de cerca durante el ajuste de la dosis.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Abuso:**

En un estudio sobre el potencial de abuso en humanos, dosis únicas de 200 mg y 800 mg de lacosamida produjeron respuestas subjetivas vinculadas con la euforia que se diferenciaron estadísticamente de placebo. Con la dosis de 800 mg, estas respuestas relacionadas con la euforia no se distinguieron de las producidas por alprazolam, una droga clasificación IV (con un potencial bajo de abuso). La duración de las respuestas asociadas con la euforia después de la administración de lacosamida fue menor que después de alprazolam. La tasa de euforia reportada como evento adverso en el programa de desarrollo de lacosamida en dosis terapéuticas fue menor que el 1%.

**Dependencia:**

La interrupción abrupta de lacosamida en ensayos clínicos en pacientes con dolor causado por neuropatía diabética no produjo signos o síntomas asociados con un síndrome de abstinencia que indicaran dependencia física. No obstante, la dependencia psicológica debido a la capacidad de lacosamida de producir eventos adversos relacionados con la euforia en humanos.

**INTERACCIONES:**

**Inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C9:**

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática que están tomando inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2C9 pueden tener un aumento significativo en la exposición a lacosamida. Puede ser necesario reducir la dosis en estos pacientes.



**Medicamentos que afectan la conducción cardíaca:**

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes que toman medicamentos concomitantes que afectan la conducción cardíaca (bloqueantes de los canales de sodio, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes de los canales de potasio), incluyendo aquellos que prolongan el intervalo PR (incluidos los FAE bloqueantes de los canales de sodio), debido a un riesgo de bloqueo AV, bradicardia o taquiarritmia ventricular. En tales pacientes, se recomienda obtener un ECG antes de comenzar el tratamiento con lacosamida y después de que se ajuste al estado estacionario. Además, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca si se les administra lacosamida por vía intravenosa.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del prospecto (ver ADVERTENCIAS):

- Ideación y comportamiento suicida.
- Mareos y ataxia.
- Anormalidades del ritmo cardíaco y la conducción.
- Síncope.
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/ reacciones de hipersensibilidad multiorgánica.

**Experiencia en ensayos clínicos:**

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy cambiantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos sobre un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos sobre otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se evidenciaron en la práctica.

**Convulsiones de inicio parcial:**

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial tratados con lacosamida en monoterapia o en terapia combinada y para los cuales la incidencia fue mayor que con placebo.

**Tabla 3:** Reacciones adversas en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.

<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>
Vértigo
<b>Trastornos oculares</b>
Diplopía
Visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Náuseas
Vómitos
Diarrea
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>
Fatiga
Trastornos de la marcha
Astenia
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</b>
Contusión
Laceraciones de la piel
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>
Mareos
Dolor de cabeza
Ataxia
Somnolencia
Temblor
Nistagmo
Trastorno del equilibrio
Deterioro de la memoria
<b>Trastornos psiquiátricos</b>
Depresión
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Prurito

La tasa global de eventos adversos fue similar en pacientes hombres y mujeres. Si bien había pocos pacientes no caucásicos, no se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos en

comparación con los pacientes caucásicos.

La seguridad de lacosamida se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 a menos de 17 años para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial. Las reacciones adversas notificadas fueron similares a las observadas en pacientes adultos.

***Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias:***

En el ensayo controlado con placebo de lacosamida como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, las reacciones adversas que ocurrieron fueron generalmente similares a las que ocurrieron en los estudios controlados con placebo de convulsiones de inicio parcial. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con lacosamida fueron: mareos, somnolencia, dolor de cabeza y náuseas. Además, se notificó una reacción adversa no informada previamente de epilepsia mioclónica. También se observó que 2 pacientes que recibieron lacosamida tuvieron un empeoramiento agudo de las convulsiones poco después del inicio del fármaco, incluyendo un episodio de estado epiléptico.

***Anomalías de laboratorio:***

Se han producido anomalías en las pruebas de función hepática en ensayos en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 fármacos antiepilépticos concomitantes. Se produjo un caso de hepatitis con transaminasas  $> 20$  x LSN en un sujeto sano 10 días después de la finalización del tratamiento con lacosamida, junto con nefritis (proteinuria y cilindros de orina). Los estudios serológicos fueron negativos para hepatitis viral. Las transaminasas volvieron a la normalidad tras un mes y sin tratamiento específico. En el momento de este evento, la bilirrubina era normal. La hepatitis/nefritis se interpretó como una reacción de hipersensibilidad retardada a lacosamida.

***Otras reacciones adversas:***

La siguiente es una lista de reacciones adversas informadas por pacientes tratados con lacosamida en todos los ensayos clínicos en pacientes adultos, incluidos los ensayos controlados y los ensayos de extensión abiertos a largo plazo. Las reacciones adversas listadas en otras tablas o secciones no se enumeran aquí.

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático:***

Neutropenia, anemia.

***Trastornos cardíacos:***

Palpitaciones.

***Trastornos del oído y del laberinto:***

Tinnitus.

***Trastornos gastrointestinales:***

Constipación, dispepsia, boca seca, hipoestesia oral.

***Trastornos generales y del sitio de administración:***

Irritabilidad, pirexia, sensación de embriaguez.

***Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos:***

Caídas.

***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:***

Espasmos musculares.

***Trastornos del sistema nervioso:***

Parestesia, trastorno cognitivo, hipoestesia, disartria, trastornos en la atención, síndrome cerebeloso.

***Trastornos psiquiátricos:***

Estado de confusión, estado de ánimo alterado, estado de ánimo deprimido.

**EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN:**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de lacosamida. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático:***

Agranulocitosis.

**Trastornos psiquiátricos:**

Agresión, agitación, alucinaciones, insomnio, trastorno psicótico.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Angioedema, erupción, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

**Trastornos neurológicos:**

Convulsiones nuevas o que empeoran

**SOBREDOSIS:**

Los eventos notificados después de una ingesta de más de 800 mg (el doble de la dosis diaria máxima recomendada) de lacosamida incluyen mareos, náuseas y convulsiones (convulsiones tónico-clónicas generalizadas, estado epiléptico). También se han observado trastornos de la conducción cardíaca, confusión, disminución del nivel de conciencia, shock cardiogénico, paro cardíaco y coma. Se han producido muertes tras sobredosis con varios gramos de lacosamida.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con lacosamida. Deben seguirse los procedimientos estándar de descontaminación. Está indicado el cuidado de apoyo general del paciente, incluyendo la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Los procedimientos de hemodiálisis estándar dan como resultado una eliminación significativa de lacosamida (reducción de la exposición sistémica en un 50% en 4 horas). La hemodiálisis puede estar indicada según el estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa.

**EN CASO DE SOBREDOSIS RECURRIR AL CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA EN EL HOSPITAL DE TRAUMA PROF. DR. MANUEL GIAGNI - General Santos y Teodoro Mongelos Tel. 204-800.**

**CONSERVACIÓN:**

Conservar entre 15° y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 28 Comprimidos Recubiertos.

Elaborado por: Monte Verde S.A.

Ruta Nacional N° 40 S/N° Esq. Calle 8. Villa Aberastain. Pocito, San Juan -Argentina

D.T: Marina Manzur



Importado por:  
FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.  
Aviadores del Chaco N° 3100  
TEL.: 614-450, Administración.  
Waldino R. Lovera y Del Carmen  
TEL.: 670-257/265. Planta I.  
D.T.: Daisy Benitez Reg. N° 4.432