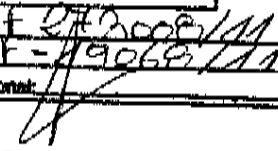


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VIMPAT SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
23 NOV 2011	
N° Rol:	B.F. 273008/11
N° Registro:	F-19068/11
Firma Profesional:	

1. COMPOSICIÓN

Cada mL de solución para infusión contiene:

Lacosamida 10 mg

Excipientes: cloruro de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables, c.s.

2. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

2.1. Indicaciones Terapéuticas

Lacosamida está indicada como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin **generalización** secundaria, en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años de edad, que no han logrado un adecuado control de la terapia anticonvulsivante previa.

Lacosamida solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

2.2. Posología y Métodos de Administración

2.2.1. Posología

Lacosamida debe administrarse dos veces al día. La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día la cual podrá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana. Dependiendo de la respuesta y tolerancia, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse a 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día). De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de lacosamida se deba discontinuar, se recomienda que esto sea hecho de forma paulatina (por ejemplo, la dosis se debe de ir disminuyendo 200 mg/semana).

2.2.2. Métodos de Administración

El tratamiento con lacosamida se puede iniciar ya sea administrándose por vía oral o por vía i.v.

Lacosamida puede tomarse con o sin alimentos.

Solución para infusión

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La solución para infusión es perfundida durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de Lacosamida puede administrarse por vía i.v. sin dilución adicional.

La conversión de la forma de administración i.v. a oral ó de oral a i.v. puede realizarse en forma directa sin necesidad de escalar las dosis. La dosis diaria total así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe la experiencia de realizarse infusiones de lacosamida dos veces al día hasta por 5 días.

2.2.3. Poblaciones Especiales

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CLCR < 30 ml/min).

La dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia renal severa es de 250 mg/día (CLCR < 30 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal.

Para pacientes que requieren de hemodiálisis un suplemento de hasta el 50% de la dosis total diaria puede ser considerado después del final de la hemodiálisis.

El tratamiento de pacientes con enfermedad renal terminal debe realizarse con precaución debido a que existe poca experiencia clínica con este tipo de pacientes y la acumulación del metabolito (del cuál no se conoce su actividad farmacológica). En todos los pacientes con insuficiencia renal, las dosis de escalamiento deben realizarse con precaución (ver sección 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere realizar ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La dosis de escalamiento en estos pacientes se debe realizar con precaución si se considera que existe insuficiencia renal coexistente. La farmacocinética de lacosamida no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 3.2).

Uso en ancianos

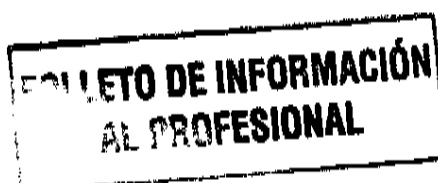
No es necesario realizar ajuste de las dosis en pacientes de la tercera edad.

La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es muy limitada. La depuración de creatinina disminuida que se asocia a la edad con niveles elevados en el ABC debe considerarse en este tipo de pacientes (ver "Uso en pacientes con insuficiencia renal" el cuál ya fue anteriormente descrito y la sección 3.2).

Pacientes pediátricos

El uso de lacosamida en niños y adolescentes no se recomienda en pacientes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos de edad.

2.3. Contraindicaciones



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacciones de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

2.4. Precauciones y Advertencias Especiales para su Uso

Mareo

El tratamiento con lacosamida se ha asociado a mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, estos pacientes deben ser advertidos de realizar actividades de tipo físico con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento (ver sección 2.8).

Ritmo y conducción cardíaca

Durante los estudios clínicos se han observado prolongaciones del intervalo PR con lacosamida.

Lacosamida debe emplearse con cuidado en pacientes con trastornos ya conocidos de la conducción o que presenten enfermedad cardíaca severa como antecedentes de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca. [Nota para países Los cuidados pueden incluir la realización de un ECG antes y después de haberse iniciado el tratamiento con lacosamida.]

En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo AV de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización (consultar la sección 2.8).

Los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo AV de segundo grado o mayor (e.g. pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento

Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes que están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Un meta análisis de estudios clínicos aleatorizados placebo controlados de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida.

Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado en caso de que sea necesario. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

2.5. Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Lacosamida de emplearse con cuidado en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos anti arrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos realizados.

Datos In vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo In vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 and 3A4. En los estudios clínicos se ha observado que lacosamida a concentraciones plasmáticas no inhibe al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5.

Los datos In vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Más aún, un ensayo de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción de lacosamida (~~400 mg/día~~) no se afectaron en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (~~400 mg/día~~) ni de ácido valproico (~~600 mg/día~~). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos placebo controlados en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas del estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina derivado monohidroxi (MHD), fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de PK de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros medicamentos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y anticonceptivos orales conteniendo etinilestradiol (0.03 mg y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (~~400 mg/día~~) no tuvieron efecto en la farmacocinética de digoxina (~~0.5 mg una vez al día~~).

No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (~~400 mg/día~~) y metformina (~~500 mg tres veces al día~~).

Omeprazol (~~40 mg una vez al día~~) incrementaron el ABC de lacosamida en cerca de un 19% (~~300 mg una sola dosis~~) y dentro del rango de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto se considera como no clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

2.6. Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad reproductiva/Anticoncepción

En los estudios clínicos llevados a cabo no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) (ver sección 2.5).

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero en dosis maternas si se observó embriotoxicidad en ratas y conejos (ver sección 3.3). El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo, a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobre pasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.

Lactancia

Se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales si se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

No se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (ABC) aproximadamente hasta 2 veces el ABC plasmático en humanos MRHD.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.7. Efectos en las Habilidades para Usar Maquinarias o Para Conducir un Automóvil

Lacosamida puede tener influencia de menor a moderada en las habilidades para conducir automóviles o en el uso de maquinarias. El tratamiento con lacosamida se ha asociado a la presencia de mareo o visión borrosa. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no conducir automóviles o de operar maquinarias potencialmente peligrosas hasta que se hayan familiarizado con los efectos de Lacosamida sobre su habilidad de poder realizar tales actividades.

2.8. Efectos indeseables

2.8.1. Estudios Clínicos

En base al análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos placebo controlados en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo se reportó por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estuvieron relacionadas a la dosis administrada y se vieron mejoradas al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, el rango de discontinuaciones debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación para el tratamiento con lacosamida fue el mareo.

La lista que se muestra a continuación demuestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas dentro del conjunto de datos de los estudios clínicos placebo controlados con una tasa de incidencia de $\leq 1\%$ para el grupo de lacosamida y que son $< 1\%$ más que para el grupo placebo. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy comunes ($\leq 1/10$), comunes ($\leq 1/100$ a $\leq 1/10$), no comunes ($\leq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Común: Depresión

- Trastornos del sistema nervioso.
Muy comunes: Mareo, cefalea.
Comunes: Trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, trastornos cognitivos, somnolencia, temblor, nistagmus.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Trastornos oftalmológicos
Muy común: Diplopía.
Común: Visión borrosa.
- Trastornos del Oído y el laberinto
Común: Vértigo.
- Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: Náusea.
Común: Vomito, constipación, flatulencia.
- Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: Prurito.
- Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: Caídas, laceraciones en la piel.

El uso de lacosamida y los incrementos en el intervalo PR se han asociado a la dosis administrada. Las reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo atrio ventricular, síncope, bradicardia) pueden presentarse. En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó un grado mayor de bloqueo AV en pacientes epilépticos tratados con lacosamida. En pacientes con dolor neuropático en segundo grado de bloqueo AV has sido raramente reportados (< 0.1%)

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%). En los estudios clínicos de corto plazo en pacientes con neuropatía diabética, 1.2% de los pacientes que fueron tratados con lacosamida se reporto la reacción adversa de síncope o pérdida de la consciencia, en comparación a 0% de los pacientes portadores de neuropatía diabética tratados con placebo.

En los estudios a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter, sin embargo ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de **fase abierta y en la experiencia post-comercialización** ~~etiqueta abierta de~~. En pacientes portadores de neuropatía diabética, el 0.5% de los que recibieron lacosamida experimentaron fibrilación arterial o flutter como reacción adversa al compararse a un 0% de los que recibieron placebo.

Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas importantes han sido identificados así como reportadas en el conjunto de estudios clínicos con un valor de incidencia no conocido sobre los siguientes criterios utilizados:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Trastornos psiquiátricos
Común: Estado de la confusión.
- Trastornos del sistema nervioso
Común: Hipostesia, disartria, trastornos de la atención.
- Trastornos del oído y del laberinto
Común: Tinnitus.
- Trastornos de tracto gastrointestinal
Común: Dispepsia, boca seca.
- Trastornos de índole general y condiciones del sitio de administración
Común: Irritabilidad.
- Trastornos de los tejidos musculo esqueléticos y conectivo
Común: Espasmos musculares.

Administración endovenosa

En general los trastornos relacionados con la administración endovenosa parecieron ser similares a aquellos observados después de la administración por vía oral, aunque con la administración endovenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o discomfort en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

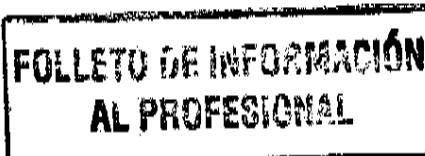
2.8.2. Experiencia post mercadeo

Adicionalmente las reacciones adversas arriba listadas reportadas en los estudios clínicos. Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-mercado, los datos no son suficientes para soportar la incidencia en la población tratada..

- Trastornos del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos. Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente presentan fiebre y rash y pueden estar asociadas con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, la lacosamida debe ser discontinuada.

- Trastornos psiquiátricos



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Estado eufórico, intentos de suicidio y pensamientos suicidas, agresión, agitación, trastornos psiquiátricos, insomnio.

- **Desórdenes Cardiacos**
Bradicardia bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial y palpitaciones atriales.
- **Trastornos hepatobiliares**
Pruebas anormales de la función hepática
- **Desórdenes del tejido subcutáneo y piel**
Comezón, angioedema, urticaria

2.9. Sobredosis

2.9.1. Síntomas

Existe experiencia clínica limitada acerca de sobredosis en humanos. Los síntomas clínicos (mareo y náusea) después de la administración de dosis de 1200 mg/kg se encuentran principalmente relacionados a trastornos del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal, los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobredosis más alta que se ha reportado durante el programa clínico de desarrollo de lacosamida fue cuando se tomaron 12 g en forma conjunta con dosis tóxicas de otros medicamentos antiepilépticos múltiples. El sujeto en forma inicial entró en estado comatoso y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

2.9.2. Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario (ver sección 3.2)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Propiedades Farmacodinámicas

3.1.1. Grupo farmacoterapéutico

Otros antiepilépticos, código ATC: N03AX18

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La sustancia activa de lacosamida, (R-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida) es un amino ácido funcionalizado.

3.1.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mediante el cual lacosamida ejerce su efecto antiepiléptico en seres humanos aún no ha sido totalmente dilucidado. Dos observaciones que parecen tener relevancia con respecto a sus efectos terapéuticos observados son:

En los estudios electro fisiológicos In vitro se ha demostrado que lacosamida en forma selectiva aumenta la inactivación **lenta** de los canales de sodio **dependientes de voltaje**, ~~resultando en produciendo~~ la estabilización de las membranas de las neuronas hiperexcitables. ~~Posteriormente, lacosamida puede potencialmente interactuar con la respuesta mediadora de la colapsina, proteína 2 (CRMP 2), una fosforilación que principalmente se expresa en el sistema nervioso y que se encuentra involucrada en la diferenciación neuronal y en el control del crecimiento de los axones.~~

3.1.3. Efectos farmacodinámicos

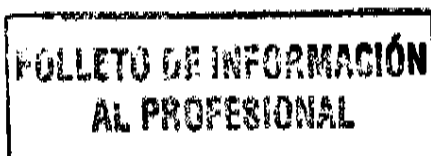
Lacosamida protege contra la aparición de convulsiones con un amplio espectro como se demostró en estudios de modelos animales en crisis parciales y convulsiones generalizadas primarias y retrasan el desarrollo de su activación propagada. En experimentos no clínicos, se ha observado que lacosamida en combinación con levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentina mostraron efectos de tipo sinérgico o ~~a~~ aditivo de los efectos anticonvulsivantes.

Electrofisiología Cardíaca

Los efectos electro cardiográficos de VIMPAT fueron determinados en un estudio clínico farmacológico, doble ciego, aleatorizado en el que participaron 247 sujetos sanos. Se compararon dosis orales crónicas de 400 y 800 mg/día con placebo y controles positivos (400 mg de moxifloxacina). VIMPAT no produjo prolongaciones del intervalo QTc y no tuvo un incremento en el intervalo promedio en la duración del QRS relacionado a las dosis. VIMPAT produjo un pequeño incremento en el intervalo promedio de la duración del QRS relacionado con las dosis. En el estado estable, el máximo tiempo observado en el promedio del incremento de PR (en el t_{max}) fue de 7.3 ms para el grupo en la dosis de 400 mg/día y de 11.9 ms para el grupo en la dosis de 800 mg/día. Para los pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados, el placebo sustrajo un incremento promedio máximo del intervalo PR en el grupo de VIMPAT de 400 mg/día de 3.1 ms en pacientes con crisis parciales y de 9.4 ms para pacientes portadores de neuropatía diabética.

3.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Después de su administración endovenosa, la C_{max} se alcanza hacia el final de la infusión. Las concentraciones plasmáticas se incrementan en forma proporcional con la dosis si se ha administrado por vía oral (100-800 mg) y endovenosa (50-300 mg).

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 0.6 L/kg. Lacosamida se une a las proteínas plasmáticas en menos del 15%.

Metabolismo

El 95% de la dosis se excreta a través de la orina como el medicamento en sí así como sus metabolitos. El metabolismo de lacosamida aún no ha sido completamente caracterizado.

Los compuestos mayores se excretan a través de la orina que constituyen lacosamida sin presentar cambios (aproximadamente 40% de la dosis) y su metabolito O-desmetil en menos del 30%. Se ha propuesto que la fracción polar es un derivado de la serina, la cual se recupera de la orina en aproximadamente 20%, pero únicamente ha sido detectada en pequeñas cantidades (0-2% en el plasma humano de algunos sujetos. También se han encontrado pequeñas cantidades de metabolitos adicionales (0.5-2%) en la orina.

El CYP2C19 y CYP2C9 y CYP3A4 son los principales responsables de la formación del metabolito O-desmetil. No se observó evidencia clínicamente significativa en la exposición de lacosamida al comparar su farmacocinética en grandes metabolizadores EMs con CYP2C19 funcionales) y en pobres metabolizadores (PMs que carecen de CYP2C19 funcionales). No se ha identificado que otras enzimas estén involucradas en el metabolismo de la lacosamida.

Las concentraciones plasmáticas del O-desmetil de lacosamida es de aproximadamente el 15% de la concentración plasmática de lacosamida. No se conoce que este metabolito mayor tenga actividad farmacológica.

Eliminación

Lacosamida se elimina primariamente del sistema circulatorio por excreción renal y por biotransformación. Después de su administración por vía oral y endovenosa de lacosamida radio marcada, aproximadamente el 95% de la radioactividad administrada fue recuperada de la orina y menos del 0.5% de las heces. La vida media de eliminación de la droga sin cambios fue aproximadamente de 13 horas. La farmacocinética es dosis proporcional y constante a lo largo del tiempo, con baja variabilidad intra e inter sujetos. Después de la dosificación dos veces al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estable se alcanzan después de un periodo de 3 días. Las concentraciones plasmáticas se incrementan por un factor de acumulación en aproximadamente 2 veces.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Género

Los estudios clínicos indican que las diferencias en el género no influyen de manera clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de lacosamida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Raza

No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lacosamida entre sujetos Asiáticos, Negros ni Caucásicos.

Insuficiencia renal

El ABC de lacosamida se incrementa en aproximadamente el 30% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y en un 60% en pacientes con insuficiencia renal severa y con enfermedad renal terminal que requieren de hemodiálisis al comparar con sujetos sanos, mientras que la C_{max} no se ve afectada.

Lacosamida es efectivamente removido del plasma a través de hemodiálisis. Después de un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas de duración, el ABC de lacosamida se reduce en aproximadamente 50%. Por lo tanto, se recomienda el uso de una dosis suplementaria después de hemodiálisis (ver sección 4.2) La exposición del metabolito O-desmetil se vio varias veces incrementado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa. En pacientes con enfermedad terminal renal que no son sometidos a hemodiálisis, los niveles se vieron incrementados y continuamente elevándose durante las 24 horas del muestreo. Se desconoce si el incremento de la exposición del metabolito en sujetos con enfermedad renal terminal pudiesen incrementar la presencia de eventos adversos, pero no se ha identificado la actividad farmacológica del metabolito.

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) muestran mayores concentraciones plasmáticas de lacosamida (aproximadamente 50% mayores del ABC_{norm}). Estas mayores exposiciones se deben en parte a la función renal reducida de los sujetos estudiados. La disminución de la depuración no renal en los pacientes del estudio se estimó que da un incremento del 20% en el ABC de lacosamida. La farmacocinética de lacosamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 2.2).

Ancianos

En un estudio realizado en pacientes de edad avanzada de ambos sexos (hombres y mujeres), se incluyeron 4 pacientes > 75 años de edad, el ABC se vio incrementado en cerca del 30 al 50% al comparar con sujetos jóvenes del sexo masculino, respectivamente. Esto está en parte relacionado al menor peso corporal. La diferencia de la normalización del peso corporal es de 26 y 23% respectivamente. Un incremento en la variabilidad de la exposición también se observó. La depuración renal de lacosamida se vio ligeramente reducida en los sujetos de edad avanzada que participaron en este estudio.

No se considera necesario realizar reducción de las dosis a menos que esté indicado debido a reducción de la función renal (ver sección 2.2)

3.3. Datos de Seguridad Preclínica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En estudios de toxicología, las concentraciones plasmáticas de lacosamida obtenidas fueron similares o marginalmente superiores que aquellas observadas en pacientes, cuyos abandonos fueron márgenes bajos o no existentes en la exposición humana.

En un estudio de seguridad farmacológica en el que se administró lacosamida por vía endovenosa en perros anestesiados se mostraron incrementos transitorios del intervalo PR y en la duración del complejo QRS así como disminución de la presión arterial la cual parece que se debe a una acción cardio depresiva. Estos cambios transitorios se empezaron a presentar en los mismos rangos de concentración después de la dosificación máxima clínicamente recomendada. En perros anestesiados y monos *Cynomolgus*, a dosis endovenosas de 15-60 mg/kg, se observó disminución en la conducción atrial y ventricular, bloqueo atrio ventricular y disociación atrio ventricular.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observaron cambios hepáticos leves y reversibles en ratas, los cuales iniciaron cerca del tercer tiempo de la exposición clínica. Estos cambios incluyeron incremento en el peso de los órganos, hipertrofia de hepatocitos, incrementos en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y del colesterol total y triglicéridos. Además de la hipertrofia de los hepatocitos no se observaron otros cambios histopatológicos.

En estudios de toxicidad de reproducción y desarrollo en roedores y conejos, no se observaron efectos teratogénicos, pero si se observó un incremento en el número de cachorros nacidos muertos y de muertes de cachorros en el período del peri parto y una ligera reducción en el tamaño de las crías vivas y del peso corporal de los cachorros a dosis maternas tóxicas en ratas correspondiendo a los niveles de exposición sistémica similares a los esperados en la exposición clínica. Debido a que a mayores niveles de exposición no pudieron ser probados en animales debido a toxicidad materna, los datos disponibles no son suficientes para caracterizar completamente el potencial efecto embriofetotóxico y teratogénico de lacosamida. Estudios realizados en ratas revelan que lacosamida y/o sus metabolitos cruzan fácilmente la barrera placentaria.

La administración oral de lacosamida (30, 90 o 180 mg/kg/día) a ratas durante los periodos neonatales y juveniles y en el desarrollo post natal resultaron en una disminución del peso del cerebro y de cambios del comportamiento neuro conductual a largo plazo (alteraciones del desempeño a campo abierto, déficit en el aprendizaje y la memoria). La relevancia de estas observaciones aún permanecen ambiguas. Sin embargo, el potencial desarrollo de eventos adversos del SNC no puede descartarse. En el periodo post natal temprano de las ratas en general se cree corresponde al embarazo tardío humano en términos del desarrollo cerebral. El efecto no relacionado con las dosis para el desarrollo de neurotoxicidad en ratas se ha asociado al ABC de las concentraciones plasmáticas de lacosamida en aproximadamente 0.5 veces en humanos en el MRHD.

No existe evidencia relacionada a la droga y a la carcinogenicidad en ratones o ratas. Los ratones y ratas que recibieron lacosamida una vez al día por vía oral por 104 semanas a dosis produciendo exposiciones plasmáticas (ABC) de aproximadamente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1 y 3 veces respectivamente, el ABC en el plasma humano a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 400 mg/día.

Lacosamida fue negativo en una prueba in vitro de Ames y en un estudio in vivo con ratones micro nucleados y en una prueba in vivo de síntesis de DNA no programada (UDS). Lacosamida indujo una respuesta positiva en el estudio in vivo de ratones con linfoma a concentraciones excesivas.

4. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Lacosamida como tratamiento adjunto a dosis recomendadas (200 mg/día, 400 mg/día) fue establecida en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, placebo controlados con un periodo de mantenimiento de 12 semanas: Lacosamida a dosis de 600 mg/día también demostró ser efectiva en estudios clínicos controlados de tratamiento adjunto, aunque la eficacia fue similar al emplear dosis de 400 mg/día y los pacientes toleraron mejor esta dosis ya que las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal se presentaron con menor frecuencia. Por lo tanto, la dosis de 600 mg/día no se recomienda. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día. Estos estudios clínicos involucraron a 1308 pacientes con antecedente de crisis parciales en promedio de 23 años de evolución, estos estudios fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de lacosamida al ser administrada en forma concomitante con 1 – 3 medicamentos antiepilépticos en pacientes con crisis parciales no controladas con o sin generalización secundaria. En general la proporción de sujetos con un 50% en la frecuencia de la reducción de convulsiones fue de 23%, 34% y 40% para placebo, lacosamida 200 mg/día y lacosamida 400 mg/día respectivamente.

5. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

5.1. Incompatibilidades

Solución para infusión

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los ya mencionados en la sección 5.3

5.2. Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad, a no más de 25-30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe emplearse inmediatamente. ~~En caso de que no se use inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberá~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~almacenarse por un periodo mayor a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos de que la dilución haya sido guardada en un ambiente controlado y bajo condiciones asepticas validadas.~~

5.3. Instrucciones para su Uso y Manejo

Este medicamento solo debe usarse para una vez, cualquier residuo de la solución que no se haya usado debe descartarse. En caso de que el producto presente cualquier partícula o que se encuentre descolorido no debe usarse. La solución de lacosamida para infusión se encuentra físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los diluyentes que se mencionan a continuación por lo menos 24 horas y debe almacenarse en recipientes de vidrio o bolsas de PVC a temperaturas de hasta 30°C.

Diluyentes:

- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) solución inyectable.
- Glucosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable
- Solución inyectable de Lactato de Ringer

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

