FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LACOTEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
29 SEP 2016
Nº Ref.: MT660529/15
Nº Registro: F-19384/12
Firma Profesional:

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL

LACOTEM comprimidos recubiertos 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg
Lacosamida

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Lacosamida *50,00 mg*
~~*Excipientes c.s.p.*~~ ***Excipientes según última fórmula aprobada***

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Lacosamida 100,00 mg
~~*Excipientes c.s.p.*~~ ***Excipientes según última fórmula aprobada***

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene:
Lacosamida **150,00 mg**
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:
Lacosamida 200,00 mg
~~*Excipientes c.s.p.*~~ ***Excipientes según última fórmula aprobada***

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
~~Antiepiéptico~~ **Antiepiléptico**

Código ATC: N03AX18**, otros antiepilépticos**

FARMACOLOGÍA:
Mecanismo de acción:
Aún debe dilucidarse el mecanismo preciso por el cual Lacosamida ejerce sus efectos antiepilépticos en humanos. Estudios electrofisiológicos *in vitro* demostraron que lacosamida aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio activados por voltaje, lo cual produce la estabilización de membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva.

FARMACOCINÉTICA:
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.
Una sola dosis de carga de 200 mg se aproxima a las concentraciones en estado estacionario comparables a los 100 mg administrados dos veces por día por vía oral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La concentración plasmática de lacosamida inalterada aumenta rápidamente y alcanza la Cmáx entre 0,5 y 4 horas tras la administración oral.

Distribución:

El volumen de distribución es aproximadamente 0,6 ~~l/kg~~ 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 [^{14}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 conocida (~20%). La exposición plasmática del principal metabolito humano, O-desmetil-lacosamida, es aproximada-mente el 10% de la de lacosamida. Este metabolito no posee actividad farmacológica conocida.

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

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

El AUC de lacosamida se incrementa alrededor del 25% en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50-80 m~~l~~L/min) y moderada (ClCr 30-50 m~~l~~L/min), y 60% en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr ≤30 m~~l~~L/min) en comparación con sujetos con función renal normal (ClCr >80 m~~l~~L/min), mientras que la $C_{máx}$ no se ve afectada. No se considera necesario un ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr ≤30 ml/min) y en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Lacosamida es eliminado del plasma en forma efectiva mediante hemodiálisis. Después de una hemodiálisis de 4 horas, el AUC de lacosamida se reduce aproximadamente el 50%. Por lo tanto, debe considerarse la complementación de la dosis hasta el 50% después de la hemodiálisis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, el ajuste de la dosis debe efectuarse con precaución.

Insuficiencia hepática:

Lacosamida sufre metabolismo. Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) muestran concentraciones plasmáticas de lacosamida más altas (un AUC aproximadamente 50-60% mayor que los sujetos sanos). El ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg diarios en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

La farmacocinética de lacosamida no fue evaluada en la insuficiencia hepática severa. El uso de lacosamida no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal coexistentes deben ser seguidos de cerca durante el ajuste de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes de edad avanzada:
En los pacientes de edad avanzada (>65 años), el AUC normalizada por dosis y peso corporal y la $C_{máx}$ 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. La reducción de la dosis no se considera necesaria **a no ser que esté indicada debido a función renal disminuida**.

Pacientes pediátricos:
La farmacocinética de lacosamida no fue estudiada en pacientes pediátricos.

Sexo:
Los ensayos clínicos de lacosamida indican que el sexo no tiene una influencia clínicamente importante sobre su farmacocinética.

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 rápidos de CYP2C19.

INDICACIONES:
Lacosamida está indicado en pacientes a partir de los 17 años de edad con convulsiones de inicio parcial como monoterapia o terapia adyuvante/complementaria.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Monoterapia:
La dosis inicial recomendada de lacosamida es 100 mg dos veces por día (200 mg por día); la dosis debe incrementarse ~~de a~~ **en** 50 mg dos veces por día (100 mg por día) todas las semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de entre 150 mg y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día).
Como alternativa, lacosamida puede iniciarse con una dosis única de carga de 200 mg, seguida alrededor de 12 horas después, de 100 mg dos veces por día (200 mg por día); este régimen de administración debe continuarse durante una semana. **La dosis de carga debe administrarse con la supervisión del médico debido al aumento en la incidencia de reacciones adversas en el SNC.**
De acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de cada individuo, la dosis puede incrementarse, en intervalos semanales, **en** ~~de a~~ 50 mg dos veces por día (100 mg por día), según sea necesario, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada de entre 150 mg y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día).
~~La dosis de carga debe administrarse con la supervisión del médico debido al aumento en la incidencia de reacciones adversas en el SNC.~~
En el caso de pacientes que ya están recibiendo un único antiepiléptico y se van a pasar a la monoterapia con lacosamida, la dosis terapéutica de entre 150 mg y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día) debe mantenerse durante, por lo menos, 3 días antes de iniciar el retiro del fármaco antiepiléptico concomitante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

dosis vinculadas con exposiciones plasmáticas clínicamente importantes.

Se demostró *in vitro* que lacosamida interfiere en la actividad de la proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2 (CRMP-2), una proteína que participa en la diferenciación neuronal y el control del crecimiento axonal. No pueden descartarse posibles efectos adversos relacionados sobre el desarrollo del SNC.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Lacosamida debe utilizarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

LACTANCIA:

Los estudios en ratas lactantes demostraron que lacosamida y sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si lacosamida se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, debería tomarse una decisión respecto de la suspensión de la lactancia o la suspensión de lacosamida considerando la importancia del fármaco para la madre.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS:

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. No obstante, 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 sobre pacientes con dolor causado por neuropatía diabética no produjo signos o síntomas asociados con un síndrome de abstinencia que indicaría dependencia física. No obstante, la dependencia física no puede excluirse porque lacosamida puede producir en humanos eventos adversos relacionados con la euforia.

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos sobre las reacciones adversas surgen de los estudios clínicos realizados con lacosamida como terapia concomitante o como monoterapia en pacientes con convulsiones parciales.

La tabla 1 muestra la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial en los estudios clínicos con lacosamida y para los cuales la incidencia fue mayor que placebo. ~~La mayoría de los eventos adversos en los pacientes tratados con lacosamida fueron reportados con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".~~

Tabla 1: Incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento en estudios clínicos sobre terapia adyuvante en convulsiones de inicio parcial:

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Placebo N = 364 %	Lacosamida 200 mg/día N = 270 %	Lacosamida 400 mg/día N = 471 %	Lacosamida 600 mg/día N = 203 %	Lacosamida Total N = 944 %
Trastorno del oído y del laberinto					
Vértigo	1	5	3	4	4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos oculares					
Diplopía	2	6	10	16	11
Visión borrosa	3	2	9	16	8
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	4	7	11	17	11
Vómitos	3	6	9	16	9
Diarrea	3	3	5	4	4
Trastornos generalres y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	6	7	7	15	9
Trastornos de la marcha	<1	<1	2	4	2
Astenia	1	2	2	4	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Contusión	3	3	4	2	3
Laceraciones de la piel	2	2	3	3	3
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	8	16	30	53	31
Dolor de cabeza	9	11	14	12	13
Ataxia	2	4	7	15	8
Somnolencia	5	5	8	8	7
Temblores	4	4	6	12	7
Nistagmo	4	2	5	10	5
Trastorno del equilibrio	0	1	5	6	4
Deterioro de la memoria	2	1	2	6	2
Trastornos psiquiátricos					
Depresión	1	2	2	2	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Prurito	1	3	2	3	2

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.

Anomalías de laboratorio:

Se observaron anomalías en las pruebas de la función hepática en estudios clínicos con lacosamida en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 fármacos antiepilépticos concomitantes. Se observó un caso de hepatitis con transaminasas >20x ULN, junto con nefritis (proteinuria y cilindros urinarios), en un sujeto sano 10 días después de finalizar el tratamiento con lacosamida. Los estudios serológicos arrojaron resultados negativos para hepatitis viral. Las transaminasas volvieron a los valores normales en un mes 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 las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, reportadas por los pacientes tratados con lacosamida en todos los estudios clínicos en pacientes con convulsiones de inicio parcial. Los eventos abordados en tablas o secciones no se mencionan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

aquí. Los eventos de esta lista extraídos de los ensayos controlados se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con el fármaco que en los que recibieron placebo y se basaron en la consideración de la farmacología de lacosamida, la frecuencia superior a la esperada en la población, la gravedad y la probabilidad de que existiera una conexión con lacosamida. Además, los eventos se clasifican por sistema y órgano.

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 alteraciones en el lugar de administración: Irritabilidad, pirexia, sensación de embriaguez.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Caídas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Espasmos musculares.

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, trastorno cognitivo, hipoestesia, disartria, trastornos en la atención, síndrome del cerebelo.

Trastornos psiquiátricos: Estado de confusión, estado de ánimo alterado, estado de ánimo deprimido.

Experiencia postcomercialización:
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de lacosamida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable 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 cutánea, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIS:

Signos, síntomas y resultados de laboratorio de sobredosis aguda en humanos:
Los tipos de eventos adversos experimentados por pacientes expuestos a dosis supraterapéuticas de lacosamida durante los ensayos clínicos no difirieron clínicamente de los experimentados por pacientes que recibieron las dosis recomendadas de lacosamida. La sobredosis accidental de lacosamida más alta que se reportó durante el desarrollo clínico fue 1200 mg/día, manifestando mareo y náuseas (afectando el sistema nervioso central y gastrointestinal)

En la experiencia postcomercialización, se reportaron trastornos de la conducción cardíaca y paro cardíaco fatal luego de una sobredosis aguda de 7000 mg de Lacosamida en un paciente con factores de riesgo cardiovasculares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LACOTEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Tratamiento o manejo de la sobredosis:
No hay un antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. Deberían seguirse los procedimientos de descontaminación estándares. Se indica la atención médica general de control del paciente, que incluye el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Debe contactarse a un centro habilitado de control de intoxicaciones para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis de lacosamida. Los procedimientos de hemodiálisis estándares dan como resultado un *clearance* significativo de lacosamida (reducción de la exposición sistémica de un 50% en 4 horas). La hemodiálisis no se efectuó en los pocos casos conocidos de sobredosis, pero puede estar indicada según el estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos de 50 mg, 100 mg, **150 mg** y 200 mg ~~respectivamente~~.

CONSERVACIÓN:
Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RESETA MÉDICA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL