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
13 SEP 2016
Nº Ref.: MT708632/15
Nº Registro: F-20197/13
Firma Profesional:

Información para Prescribir - VIMPAT® (Lacosamida)
Solución para ~~Infusión~~ Perfusión 10 mg/mL

1. COMPOSICIÓN

Solución para ~~infusión~~ **perfusión:** Cada ml de la solución para ~~infusión~~ perfusión intravenosa de VIMPAT® contiene 10 mg de lacosamida, un vial de 20 ml de solución para ~~infusión~~ **perfusión** intravenosa contiene 200 mg de lacosamida.
Excipientes: Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

2. INDICACIONES Y USOS

VIMPAT® está indicado como:

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

3.1 Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria máxima de mantenimiento recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia adjunta

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima de mantenimiento recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia adjunta) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine

que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.
Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación
De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

3.2 Método de Administración
El tratamiento con VIMPAT® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía intravenosa.
VIMPAT® solución para ~~infusión~~ representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para ~~infusión~~ **perfusión**: La solución para ~~infusión~~ **perfusión** intravenosa debe ser perfundida durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para ~~infusión~~ **perfusión** de lacosamida puede administrarse por vía I.V. sin dilución.

La conversión de la forma de administración I.V. a oral o de oral a I.V. puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con ~~infusiones~~ **perfusiones** de VIMPAT® dos veces al día hasta por 5 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.3 Poblaciones Especiales

3.3.1 Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes (ver "Uso en pacientes con insuficiencia renal").

3.3.2 Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR >30 ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una titulación adicional de la dosis (>200 mg diarios).En pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR≤30ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida, inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.
El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

3.3.3 Uso en pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario un ajuste de la dosis. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una titulación adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.
Insuficiencia hepática severa.

5. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado al mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de tener precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento (ver sección Reacciones Adversas).

Ritmo y conducción cardiaca
Prolongaciones del intervalo PR en estudios clínicos: Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con problemas de conducción conocidos o con enfermedad cardíaca severa así como antecedentes de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV de segundo grado o mayor. En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios en epilepsia abiertos y en la experiencia post-comercialización.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas del bloqueo AV de segundo grado o mayor (p. ej. pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación auricular y flutter (p. ej. palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

Ideas suicida y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 ideación suicida y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida Solución para ~~infusión~~ **perfusión** contiene:
Este medicamento contiene 2,6 mmol (ó 59,8 mg) de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una dieta de sodio controlada.

6. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Lacosamida debe emplearse con precaución 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 antiarrítmicos 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.

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 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.
Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato 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 estudio 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó 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 controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos 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: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando estos medicamentos fueron co-administrados

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre 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) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg dosis única) y dentro del rango de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente relevante. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

7. USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad reproductiva / anticoncepción en mujeres y hombres
En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel) (ver sección Interacción con otros medicamentos).

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 sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas (ver sección Datos de Seguridad Preclínica). 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 sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente re-evaluado.

Lactancia: Se desconoce si en humanos lacosamida se excreta por la leche materna. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe descontinuar 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 a las MRHD (Dosis máxima recomendada en humanos, por sus siglas en inglés).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

8. 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 maquinaria. El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo o visión borrosa. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no conducir automóviles o de operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que se hayan familiarizado con los efectos de lacosamida sobre su habilidad de poder realizar tales actividades.

9. EVENTOS ADVERSOS

9.1 Estudios Clínicos

- ***Panorama General***

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en la terapia adjunta en 1,308 pacientes con crisis de inicio parcial, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron 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 con 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, la tasa de descontinuaciones 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 descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado en los análisis agrupados de los ensayos clínicos como terapia adjunta controlados con placebo. La tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, nausea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico de base y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

- *Listado de Eventos Adversos*

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 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, estado de confusión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastorno cognitivos, nistagmo, trastorno del balance, coordinación anormal, trastorno de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastorno de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Trastornos del oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del tracto gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). 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 VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó un grado mayor de bloqueo AV en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia tratados con placebo (0.3%).

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los estudios abiertos de epilepsia.

En estudios controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

eritema (0.5%).

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

9.2 Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema circulatorio y linfático

Agranulocitosis,

- 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 (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

- Trastornos cardiacos

Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, palpitaciones auriculares, bradicardia

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

10. SOBREDOSIS

10.1 Síntomas

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1,200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobredosis más alta que se ha reportado de 12,000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

En la experiencia post-comercialización

Posterior a una sobredosis única aguda en un rango de entre 1,000 mg y 12,000 mg, se han observado crisis (crisis generalizadas tónico-clónicas, estatus epiléptico) y trastornos de la conducción cardiaca. Se reportó paro cardiaco fatal posterior a una sobredosis aguda de 7,000 mg de lacosamida en un paciente con factores de riesgo cardiovascular.

10.2 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

11. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

11.1. Propiedades Farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso mediante el cual lacosamida ejerce su efecto antiepiléptico en humanos aún no ha sido totalmente dilucidado. Estudios electrofisiológicos *In vitro* han demostrado que lacosamida aumenta en forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, lo que resulta en la estabilización de las membranas de las neuronas hiperexcitables.

Efectos farmacodinámicos

Efectos farmacodinámicos

Lacosamida protege contra la aparición de crisis en un amplio espectro de modelos animales de crisis parciales y de generalización primaria y retrasan el desarrollo de su propagación. En experimentos no clínicos, se ha observado que lacosamida en combinación con levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentina mostraron efectos anticonvulsivantes sinérgicos o aditivos.

Electrofisiología Cardíaca: Los efectos electrocardiográficos de VIMPAT® fueron determinados en un estudio clínico farmacológico, doble ciego, aleatorizado en el que participaron 247 sujetos sanos. Dosis orales crónicas de 400 y 800 mg/día fueron comparadas con placebo y control positivo (400 mg de moxifloxacina).
VIMPAT® no produjo prolongaciones del intervalo QTc y no tuvo un efecto dosis relacionado a un efecto clínicamente importante en la duración del QRS.
VIMPAT® produjo un pequeño incremento relacionado con las dosis en el intervalo PR promedio. En el estado estable, el intervalo PR máximo observado correspondió

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

con el tmáx. El aumento máximo del intervalo PR (al tmáx) sustrayendo placebo fue de 7.3 ms para el grupo con 400 mg/día y 11.9 ms para el grupo con 800 mg/día. Para los pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados, el incremento promedio máximo del intervalo PR sustrayendo el placebo para la dosis de 400 mg/día fue de 3.1 ms en pacientes con crisis de inicio parcial.

11.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de su administración intravenosa, la $C_{máx}$ se alcanza hacia el final de la ~~infusión~~ **perfusión**. Las concentraciones plasmáticas se incrementan en forma proporcional con la dosis después de la administración por vía oral (100-800 mg) e intravenosa (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 fármaco y como sus metabolitos. El metabolismo de lacosamida aún no ha sido completamente caracterizado.
Los compuestos principales que son excretados en la orina son lacosamida sin cambios (aproximadamente 40% de la dosis) y su metabolito O-desmetil (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 fue detectada solamente en pequeñas cantidades (0-2%) en el plasma humano de algunos sujetos. Pequeñas cantidades (0.5-2%) de metabolitos adicionales fueron encontrados en la orina.
El CYP2C19, 2C9 y 3A4 son los principales responsables de la formación del metabolito O-desmetil. No se observó que existiese evidencia clínicamente significativa en la exposición de lacosamida al comparar su farmacocinética en metabolizadores rápidos (EMs con CYP2C19 funcionales) y en metabolizadores pobres (PMs que carecen de CYP2C19 funcionales). No se han identificado que otras enzimas que estén involucradas en el metabolismo de lacosamida.

Las concentraciones plasmáticas del O-desmetil-lacosamida son de aproximadamente el 15% de la concentración plasmática de Lacosamida. Se desconoce la actividad farmacológica de este metabolito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Eliminación:
La lacosamida se elimina principalmente del sistema circulatorio por excreción renal y por biotransformación. Después de la administración por vía oral e intravenosa de lacosamida radiomarcada, aproximadamente el 95% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y menos del 0.5% en heces. La vida media de eliminación del fármaco sin cambios es aproximadamente de 13 horas. La farmacocinética es proporcional a la dosis y constante a lo largo del tiempo, con baja variabilidad intra- e inter-sujetos. Después de una dosis 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 con un factor de acumulación de aproximadamente 2 veces.
Una dosis de carga única de 200 mg se aproxima a las concentraciones del estado estacionario comparables a la administración oral de 100 mg dos veces al día.

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.

Raza:
No existen diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de lacosamida entre sujetos asiáticos, afroamericanos ni caucásicos.

Insuficiencia renal:
El ABC (área bajo la curva) 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 en pacientes 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 removida del plasma por hemodiálisis. Después de un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, el ABC de lacosamida se reduce en aproximadamente 50%. Por lo tanto se recomienda el uso de una dosis suplementaria después de hemodiálisis. La exposición al metabolito O-desmetil se vio varias veces incrementado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

severa. En pacientes con enfermedad terminal renal que no son sometidos a hemodiálisis, los niveles se vieron incrementados y elevándose continuamente durante las 24 horas del muestreo. Se desconoce si el incremento de la exposición del metabolito en sujetos con enfermedad renal terminal pudiese 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 concentraciones plasmáticas mayores de lacosamida (aproximadamente 50% mayores del ABCnorm). Estas exposiciones mayores 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 en un incremento del 20% en el ABC de lacosamida. La farmacocinética de lacosamida no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 3.3).

Pacientes en edad avanzada:
En un estudio realizado en pacientes de ambos sexos (hombres y mujeres) en edad avanzada, que incluyó 4 pacientes > 75 años de edad, el ABC se incrementó de un 30 a 50% al comparar con sujetos jóvenes del sexo masculino, respectivamente. Esto está en parte relacionado al menor peso corporal. La diferencia con peso corporal normalizado es de 26 y 23% respectivamente. Un incremento de la variabilidad en la exposición también fue observado. 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 3.3).

12. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

En los estudios de toxicidad, las concentraciones plasmáticas de lacosamida obtenidas fueron similares o sólo marginalmente superiores que aquellas observadas en pacientes, lo que deja márgenes bajos o no existentes para la exposición humana.

En un estudio de seguridad farmacológica en el que se administró lacosamida por vía intravenosa en perros anestesiados se mostraron incrementos transitorios del intervalo PR y en la duración del complejo QRS así como disminución de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

presión arterial la cual parece deberse a una acción cardiodepresora. Estos cambios transitorios se empezaron a presentar en el mismo rango de concentración después de la dosificación máxima clínicamente recomendada. En perros anestesiados y monos Cynomolgus, a dosis intravenosas de 15-60 mg/kg, se observó disminución en la conductividad auricular y ventricular, bloqueo auriculoventricular y disociación auriculoventricular.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observaron cambios hepáticos leves y reversibles en ratas, los cuales iniciaron en cerca de 3 veces 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 periparto y una ligera reducción en el tamaño de las crías vivas y del peso corporal de los cachorros a dosis tóxicas maternas en ratas correspondiendo a los niveles de exposición sistémica similares a la exposición clínica esperada. Ya que niveles más altos no pudieron ser probados en animales debido a toxicidad materna, los datos disponibles no son suficientes para caracterizar completamente el potencial embriofetotóxico y teratogénico de lacosamida. Estudios realizados en ratas revelan que lacosamida y/o sus metabolitos cruzan fácilmente la barrera placentaria.

Se realizó un estudio con lacosamida oral (30, 90 ó 180 mg/kg/día) en ratas durante los periodos neonatales y juvenil de su desarrollo postnatal. En las ratas femeninas a las dosis más altas se encontró una disminución reversible en el peso del cerebro asociado a una disminución proporcional en el peso corporal y sugerencia de efecto ansiolítico reversible del compuesto (en la prueba de campo abierto). No se pueden descartar eventos adversos potenciales sobre el Sistema Nervioso Central. El periodo post-natal temprano de las ratas en general se cree corresponde al embarazo tardío humano en términos del desarrollo cerebral.
El nivel no observado de efectos adversos para el desarrollo del sistema nervioso central en ratas se asoció con un ABC de lacosamida en plasma de aproximadamente 3.9 veces y 1.4 veces que en humanos a MRHD, a los días 7 post-natal (equivalente a gestación tardía en humanos) y día 48 postnatal (equivalente a un niño de 12 años de edad), respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

No hubo evidencia relacionada a la carcinogenicidad del medicamento en ratones o ratas. Los ratones y ratas recibieron lacosamida una vez al día por vía oral durante 104 semanas a dosis que produjeron exposiciones plasmáticas (ABC) de hasta aproximadamente 1 y 3 veces respectivamente, el ABC en el plasma humano a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg/día.

Lacosamida fue negativa en una prueba de Ames *in vitro*, en un ensayo de micronúcleos in vivo en ratones 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 excesivamente altas.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

Monoterapia

La eficacia de la lacosamida en la conversión a monoterapia se estableció en un estudio asignado aleatoriamente, doble ciego, multicéntrico, de control histórico con un periodo de mantenimiento de 16 semanas (esto es, un periodo de retiro de 6 semanas para los medicamentos antiepilépticos precedentes, seguido de un periodo de monoterapia de 10 semanas), involucrando a 425 pacientes con edades de 16 a 70 años con crisis de inicio parcial. En dicho estudio, los paciente estaban recibiendo dosis estables de 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos disponibles en el mercado, durante el periodo basal de 8 semanas. Los paciente que estaban tomando 2 medicamentos antiepilépticos debían estar tomando 50% de la dosis de mantenimiento mínima recomendada para 1 de los medicamentos antiepilépticos. Los pacientes se asignaron aleatoriamente 3 a para recibir lacosamida 400 mg/día (200 mg dos veces al día) o 300 mg/día (15 mg dos veces al día), respectivamente y se compararon sus resultados con el grupo de control histórico. El control histórico consistió en el análisis agrupado de los grupos de control de 8 estudios con un diseño similar, los cuales utilizaron una dosis sub-terapéutica de un medicamento antiepiléptico como control. Se consideró que la superioridad estadística sobre el control histórico quedaría demostrada si el límite superior de un intervalo de confianza bilateral al 95% para el porcentaje de pacientes que cumplieran los criterios de salida y a quienes se administró lacosamida, permanecía por debajo del límite inferior de predicción del 95% siendo de 65.3% derivado de los datos del control histórico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El paciente se retiraba del estudio si cumplía al menos 1 de los siguientes criterios: (1) Un incremento del doble en el promedio de la frecuencia de crisis de inicio parcial en un período de 28 días, en comparación con el valor basal, (2) Un incremento del doble de la frecuencia más elevada de crisis en 2 días consecutivos, ocurridas durante la basal, (3) Que ocurra una única crisis generalizada tónica-clónica si no se había presentado ninguna en historia reciente o una «emergencia» debida a un tipo más severo de crisis (que incluiría crisis generalizada tónica-clónica), (4) Una prolongación o empeoramiento en la duración, frecuencia, tipo y patrón de las crisis, que a juicio del investigador requiera retiro del estdio, (5) Estado epiléptico o nuevo inicio de crisis en racimos.

La población en estudio fue comparable a la población del control histórico.

Para el grupo con 400 mg/día de lacosamida, la estimación del porcentaje de los pacientes que cumplirían al menos 1 criterio de salida fue del 30.0% (IC 95%: 24.6%, 35.5%). El límite superior del IC 95% bilateral (35.5%) estuvo por debajo del umbral del 65.3% derivado de los datos del control histórico por lo que quedó demostrada la superioridad de lacosamida 400 mg/día sobre el control histórico. El resultado de la variable primaria de eficacia quedó respaldado por los análisis de sensibilidad.

Para el grupo con 300 mg/día de lacosamida, la estimación del porcentaje de pacientes que cumplirían al menos 1 criterio de salida fue del 27.3% (IC 95%: 18.4%, 36.3%). El límite superior del IC 95% bilateral (36.3%) estuvo por debajo del umbral del 65.3% derivado de los datos del control histórico aunque el estudio no tuvo la potencia suficiente para la evaluación de lacosamida 300 mg/día versus el grupo de control histórico.

En ambas evaluaciones, la del Cambio de Impresión Global Clínica (CGIC, por sus siglas en inglés) y la del Paciente (PGIC, por sus siglas en inglés), se reportó que la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento con lacosamida tuvieron una mejoría clínica (CGIC: 75.4% y 72.7% de sujetos en los grupos con 400 mg/día y 300 mg/día, respectivamente. PGIC: 74.3% y 72.7% de los sujetos en los grupos con 400 mg/día y 300 mg/día, respectivamente).

Terapia adjunta

La eficacia de Lacosamida como terapia adjunta a las dosis recomendadas (200 mg/día, 400 mg/día) fue establecida en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo con un periodo de mantenimiento de 12 semanas. Lacosamida como terapia adjunta a dosis de 600 mg/día también

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

demostró ser efectiva en estudios clínicos controlados, aunque la eficacia fue similar a 400 mg/día y los pacientes toleraron menos esa dosis por las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal. Por lo tanto la dosis de 600 mg/día no está recomendada. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día. Estos estudios clínicos involucraron a 1308 pacientes con un historial promedio de 23 años, de crisis parciales y 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 una reducción de 50% en la frecuencia de las crisis fue de 23%, 34% y 40% para placebo, lacosamida 200 mg/día y lacosamida 400 mg/día respectivamente.
La farmacocinética y la seguridad de una dosis de carga única de lacosamida IV se determinó en un estudio multi-céntrico abierto, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad del inicio rápido con lacosamida, utilizando una dosis de carga única IV (incluyendo 200 mg), seguida de la dosis oral dos veces al día (equivalente a la dosis IV) como terapia adjunta en sujetos adultos de 16 a 60 años de edad con crisis de inicio parcial.

14. ALMACENAMIENTO

~~Consérvese a no más de 30 °C~~. **Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.**

15. USO Y MANEJO

Este medicamento debe usarse una sola 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 VIMPAT® para ~~infusión~~ **perfusión** ha demostrado ser físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los diluyentes que se mencionan a continuación por al menos 24 horas y se almacena en recipientes de vidrio o bolsas de PVC a temperaturas de hasta 25ºC.
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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIMPAT SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 mg/mL

Se ha demostrado estabilidad química y física por 24 horas a temperaturas hasta 25°C para el producto mezclado con alguno de los diluyentes mencionados anteriormente. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas entre +2 y +8° C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

16. PRESENTACIONES

Vimpat® solución para ~~infusión~~ **perfusión** intravenosa está disponible en envases con un 1 ó 5 viales conteniendo 20 ml cada uno.

Texto Revisado Abril 2015

CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL