FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacosamida Tarbis Farma 10 mg/ml solución para perfusion EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para perfusión contiene 10 mg de lacosamida.
Cada vial de 20 ml de solución para perfusión contiene 200 mg de lacosamida.

Excipientes con efecto conocido
Cada ml de solución para perfusión contiene 2,99 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora con un pH de 3,5 a 5,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lacosamida Tarbis Farma está indicado en monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con epilepsia.

Lacosamida Tarbis Farma está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
El médico debe prescribir la formulación y la concentración más adecuada según el peso y la dosis.
El tratamiento con lacosamida se puede iniciar con administración oral (comprimidos o jarabe) o por vía intravenosa (solución para perfusión). Lacosamida solución para perfusión es una alternativa para los pacientes cuando la administración oral no es posible temporalmente. En general, la duración del tratamiento con lacosamida intravenosa queda a discreción del médico; hay experiencia en los estudios clínicos con perfusiones de lacosamida dos veces al día, hasta 5 días como terapia concomitante. La conversión de la administración oral a intravenosa o viceversa puede hacerse directamente, sin necesidad de ajustes de dosis. Se debe mantener la dosis total diaria y la pauta de administración dos veces al día. Hay que vigilar de cerca a los pacientes con problemas de conducción cardíaca conocidos, con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo PR o con enfermedad cardíaca grave (por ejemplo, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca) cuando la dosis de lacosamida es superior a 400 mg/día (ver Forma de administración a continuación y la sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lacosamida se puede tomar dos veces al día (con un intervalo de aproximadamente 12 horas).

La posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad se resume en la siguiente tabla.

Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más, y adultos		
Dosis inicial	**Ajuste posológico (aumento gradual)**	**Dosis máxima recomendada**
Monoterapia: 50 mg dos veces al día (100 mg/día) o 100 mg dos veces al día (200 mg/ día) **Terapia concomitante**: 50 mg dos veces al día (100 mg/día)	50 mg dos veces al día (100 mg/día) a intervalos semanales	**Monoterapia:** hasta 300 mg dos veces al día (600 mg/día) **Terapia concomitante**: hasta 200 mg dos veces al día (400 mg/día)
Dosis inicial alternativa* (si procede): 200 mg de dosis única de carga seguida de 100 mg dos veces al día (200 mg/día)		
* Se puede iniciar una dosis de carga en pacientes en situaciones en las que el médico determine que está justificado alcanzar rápidamente la concentración plasmática al estado estacionario de lacosamida y el efecto terapéutico. Debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial de aumento de la incidencia de arritmias cardíacas graves y de reacciones adversas del sistema nervioso central (ver sección 4.8). La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en afecciones agudas como el estado epiléptico.		

Niños a partir de 2 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 kg		
Dosis inicial	**Ajuste posológico (aumento gradual)**	**Dosis máxima recomendada**
Monoterapia y terapia concomitante: 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) a intervalos semanales	**Monoterapia**: - hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes ≥10 kg a <40 kg - hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes ≥40 kg a <50 kg
		Terapia concomitante: - hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes ≥10 kg a <20 kg - hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes ≥20 kg a <30 kg -hasta 4 mg/kg dos veces al día (8 mg/kg/día) en pacientes ≥30 kg a <50 kg

Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más, y adultos

Monoterapia (en el tratamiento de las crisis de inicio parcial)
La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg/día), que se debe incrementar una semana después a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). Lacosamida también se puede iniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) a criterio del médico en el momento de evaluar la necesidad de reducción de las crisis frente a los posibles efectos adversos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede incrementar en intervalos semanales de 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria recomendada máxima de 300 mg dos veces al día (600 mg/día).
En pacientes que han alcanzado una dosis mayor de 200 mg dos veces al día (400 mg/día) y que necesitan un medicamento antiepiléptico adicional, se debe seguir la posología recomendada para terapia concomitante que se indica a continuación.

Terapia concomitante (en el tratamiento de las crisis de inicio parcial o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias)
La dosis inicial recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg/día), la cual debe aumentarse hasta una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) tras una semana.
Dependiendo de la respuesta y de la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede aumentarse en intervalos semana es de 50 mg dos veces al día (100 mg/día) hasta una dosis diaria máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Niños a partir de 2 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 kg
La dosis se determina en función del peso corporal.

Monoterapia (en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial
La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) que debe aumentarse hasta una dosis terapéutica inicial de 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día) después de una semana.
En función de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede aumentarse en 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) cada semana. La dosis debe aumentarse gradualmente hasta obtener una respuesta óptima. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja. En niños que pesan de 10 kg a menos de 40 kg, se recomienda una dosis máxima de hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día). En niños que pesan de 40 a menos de 50 kg, se recomienda una dosis máxima de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día).

En las tablas siguientes se muestran ejemplos de volúmenes de solución para perfusión por administración en función de la dosis prescrita y del peso corporal. El volumen exacto de solución para perfusión debe calcularse en función del peso corporal exacto del niño.

Las dosis de monoterapia en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial deben tomarse **dos veces al día** para los niños a partir de 2 años de edad que pesan **de 10 kg a menos de 40 kg**.

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

Las dosis de monoterapia en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial **deben tomarse dos veces** al día para los niños y adolescentes que **pesan de 40 kg a menos de 50 kg**[(1)] .

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

(1) La dosis en adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Terapia concomitante (en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias a partir de 4 años de edad o en el tratamiento de las crisis de inicio parcial a partir de 2 años de edad)
La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) que debe aumentarse hasta una dosis terapéutica inicial de 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día) después de una semana.
Según la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede aumentarse en 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) cada semana. La dosis debe ajustarse gradualmente hasta obtener una respuesta óptima. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja. Debido a un mayor aclaramiento en comparación con los adultos, en niños que pesan de 10 kg a menos de 20 kg, se recomienda una dosis máxima de hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día). En niños que pesan de 20 a menos de 30 kg, se recomienda una dosis máxima de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) y en niños que pesan de 30 a menos de 50 kg, se recomienda una dosis máxima de 4 mg/kg dos veces al día (8 mg/kg/día), aunque en estudios abiertos (ver secciones 4.8 y 5.2), un pequeño número de niños de este último grupo ha utilizado una dosis de hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día).
En las tablas siguientes se muestran ejemplos de volúmenes de solución para perfusión por administración en función de la dosis prescrita y del peso corporal. El volumen exacto de solución para perfusión debe calcularse en función del peso corporal exacto del niño.

Las dosis de terapia concomitante ***deben tomarse dos veces al día*** para los niños a partir de 2 años de edad que **pesan de 10 kg a menos de 20 kg**

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

Las dosis de terapia concomitante **deben tomarse dos veces al día** para los niños y adolescentes que **pesan de 20 kg a menos de 30 kg**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Dosis Prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dosis inicial	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dosis máxima recomendada
Peso	Volumen administrada				
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	(20 mg)	(40 mg)	(60 mg)	(80 mg)	(100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

Las dosis de terapia concomitante **deben tomarse dos veces al día** para los niños y adolescentes que **pesan de 30 kg a menos de 50 kg**

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

Inicio del tratamiento de lacosamida con una dosis de carga (monoterapia inicial o conversión a monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial o terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias).
En adolescentes y niños que pesan 50 kg o más, y adultos se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un tratamiento de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). Los ajustes posteriores de tratamiento se deben llevar a cabo de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad como se describió anteriormente. Se puede iniciar con una dosis de carga pacientes en situaciones en las que el médico determine que se puede garantizar la obtención de una concentración plasmática de lacosamida en estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de arritmia cardíaca grave y reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (ver sección 4.8). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas, tales como *status epilepticus*.

Interrupción del tratamiento
Si se tiene que interrumpir el tratamiento con lacosamida, se recomienda reducir la dosis de forma gradual en decrementos semanales de 4 mg/kg/día (para los pacientes que pesen menos de 50 kg) o en 200 mg/día (para los pacientes que pesen 50 kg o más) en el caso de los pacientes que hayan alcanzado una dosis de lacosamida ≥ 6 mg/kg/día o ≥ 300 mg/día, respectivamente. Si fuese clínicamente necesario, puede valorarse una disminución progresiva más lenta en decrementos semanales de 2 mg/kg/día o 100 mg/día. En pacientes que desarrollan arritmia cardíaca grave, debe realizarse una evaluación de la relación riesgo-beneficio clínico y, si es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con lacosamida.

Poblaciones especiales
Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)
No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada. En estos pacientes debe tenerse en cuenta la disminución en el aclaramiento renal y el aumento en los valores de AUC asociados a la edad (ver párrafo siguiente "Uso en pacientes con insuficiencia renal" y sección 5.2). En personas de edad avanzada hay datos clínicos limitados sobre epilepsia, particularmente a dosis superiores a 400 mg/día (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Insuficiencia renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR > 30 ml/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 kg o más y adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero una subida de dosis superior (>200 mg al día) debería realizarse con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 kg o más y adultos con insuficiencia renal grave (CLCR 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día y un incremento 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 pediátricos que pesan menos de 50 kg con insuficiencia renal grave (CLCR 30 ml/min) y aquellos con enfermedad renal terminal se recomienda una reducción del 25 % de la dosis máxima. En todos los 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).

Insuficiencia hepática
Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada.
El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 kg o más se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero una subida de dosis superior (>200 mg al día) debería considerarse con precaución. Basándose en datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se aplicará una reducción del 25 % de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Lacosamida sólo se debe administrar a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática grave cuando se anticipe que los beneficios terapéuticos esperados superen los posibles riesgos. Puede ser necesario ajustar la dosis mientras se observa, de forma minuciosa, la actividad de la enfermedad y los posibles efectos adversos en el paciente.

Población pediátrica
No se recomienda el uso de lacosamida en niños menores de 4 años para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas y menores de 2 años para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial, ya que hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia en estos grupos de edad.

Dosis de carga
La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en niños. El uso de dosis de carga no está recomendado en adolescentes y niños que pesan menos de 50 kg.

Forma de administración
La solución para perfusión se perfunde durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. Es preferible una duración de perfusión de al menos 30 minutos para una administración > 200 mg por perfusión (es decir, > 400 mg / día).
Lacosamida solución para perfusión puede administrarse por vía intravenosa sin dilución adicional o puede diluirse con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %) o solución inyectable de Ringer lactato.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pensamientos y comportamientos suicidas
Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de estudios clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo con lacosamida.
Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas (ver sección 4.8).

Ritmo y conducción cardíaca
En ensayos clínicos con lacosamida se han observado prolongaciones dosis-dependiente en el intervalo PR. Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas subyacentes, como pacientes con problemas de conducción cardíaca conocidos o enfermedad cardíaca grave (p.ej. isquemia/infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o canalopatías cardíacas que afectan a los canales de sodio) o pacientes tratados con medicamentos que afectan a la conducción cardíaca, incluyendo medicamentos antiarrítmicos y medicamentos antiepilépticos bloqueantes de canales de sodio (ver sección 4.5), así como en pacientes de edad avanzada.
En estos pacientes se debe considerar la realización de un ECG antes del aumento de dosis de lacosamida por encima de 400 mg/día y tras el ajuste de dosis de lacosamida al estado estacionario.

En los estudios clínicos de lacosamida controlados con placebo en pacientes con epilepsia, no se notificó fibrilación o flutter auricular, sin embargo, ambas se han notificado en los estudios de fase abierta y en la experiencia poscomercialización.

En la experiencia poscomercialización se ha notificado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En pacientes con afecciones proarrítmicas se ha notificado taquiarritmia ventricular. En raras ocasiones, estos acontecimientos han provocado asístole, paro cardíaco y muerte en pacientes con afecciones proarrítmicas subyacentes.

Se debe avisar a los pacientes de los síntomas de arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, disnea, sensación de mareo, desmayo). Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento del médico inmediatamente si se produce cualquiera de estos síntomas.

Mareo
El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo, lo que puede aumentar la aparición de lesiones accidentales o caídas. Por tanto, los pacientes deben de tener precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento (ver sección 4.8).

Excipientes

Este medicamento contiene 59,8 mg de sodio por vial, que equivalen al 3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Posibilidad de nueva aparición o empeoramiento de crisis mioclónicas
Se ha notificado nueva aparición o empeoramiento de crisis mioclónicas en pacientes tanto adultos como pediátricos con CTCGP, especialmente durante el ajuste de la dosis. En los pacientes con más de un tipo de crisis, es necesario sopesar el beneficio observado del control de un tipo de crisis y el empeoramiento observado de otro tipo de crisis.

Posibilidad de empeoramiento electroclínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes tratados con medicamentos conocidos por estar asociados con prolongación del PR (incluyendo los medicamentos antiepilépticos bloqueantes de canales de sodio) y en pacientes tratados con antiarrítmicos. Sin embargo, el análisis por subgrupos en estudios clínicos no identificó, en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina, un incremento en la prolongación del PR.

Datos *In vitro*
Los datos generales sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Estudios in vitro indican que los enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9 no se inducen y que los CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2E1 no se inhiben por lacosamida a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos. Un estudio in vitro indicó que lacosamida no es transportada por la glicoproteína P en el intestino. Los datos in vitro demuestran que CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 son capaces de catalizar la formación del metabolito O-desmetilado.

Datos *In vivo*
Lacosamida no inhibe ni induce CYP2C19 y CYP3A4 en un grado clínicamente relevante. Lacosamida no afectó el AUC de midazolam (metabolizado por CYP3A4, cuando se administró 200 mg de lacosamida dos veces al día), pero la C_{max} de midazolam se incrementó ligeramente (30 %). Lacosamida no afectó a la farmacocinética de omeprazol (metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, cuando se administró 300 mg de lacosamida dos veces al día).
Omeprazol (40 mg una vez al día) inhibidor del CYP2C19, no ocasionó un cambio clínicamente significativo en la exposición a lacosamida.
Por lo que, es poco probable que inhibidores moderados de CYP2C19 afecten a la exposición sistémica a lacosamida en un grado clínicamente relevante.
Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido in vivo pero son posibles en base a los datos *in vitro.*

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Medicamentos antiepilépticos
En estudios de interacción lacosamida no afectó significativamente las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y ácido valproico. Las concentraciones plasmáticas de lacosamida no se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico. Los análisis farmacocinéticos de población en diferentes grupos de edad estimaron que el tratamiento concomitante con otros medicamentos antiepilépticos conocidos por ser inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, en varias dosis) disminuyó la exposición sistémica global a lacosamida un 25 % en adultos y un 17 % en pacientes pediátricos.

Anticonceptivos orales
En un estudio de interacción no hubo interacción clínicamente relevante entre lacosamida y los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel. Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando los medicamentos se administraron conjuntamente.

Otras
Estudios de interacción mostraron que lacosamida no tiene efecto sobre la farmacocinética de digoxina. No hubo interacción clínicamente relevante entre lacosamida y metformina. La administración concomitante

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de warfarina con lacosamida no da como resultado un cambio clínicamente relevante en la farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina. Aunque no hay disponibles datos farmacocinéticos sobre la interacción de lacosamida con alcohol, no se puede excluir un efecto farmacodinámico.
Lacosamida tiene una baja unión a proteínas, de menos del 15 %. Por tanto, interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos mediante competición por los sitios de unión a proteínas se consideran improbables.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Los médicos deben hablar de planificación familiar y anticoncepción con las mujeres en edad fértil que toman lacosamida (ver Embarazo).
Si una mujer decide quedarse embarazada, el uso de lacosamida debe replantearse minuciosamente.

Embarazo
Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.
Todos los medicamentos antiepilépticos han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente un 3%. En la población tratada se ha observado un aumento de malformaciones con politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o la enfermedad.
Además, el tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con lacosamida
No hay suficientes datos sobre el uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios en animales no han indicado ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis maternas tóxicas (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial para humanos. Lacosamida no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario (si el beneficio para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto). Si la mujer decide quedarse embarazada, el uso de este medicamento debe ser cuidadosamente revaluado.

Lactancia
Lacosamida se excreta por la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con lacosamida.

Fertilidad
No se han observado reacciones adversas sobre la fertilidad en los machos y hembras de las ratas y sobre la reproducción de las mismas a dosis que producen una exposición plasmática (AUC) aproximadamente hasta 2 veces la AUC plasmática obtenida en humanos con la máxima dosis recomendada en humanos (DMR).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lacosamida puede tener una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo o visión borrosa.
Por ello, los pacientes deben ser advertidos de no conducir o manejar otra maquinaria potencialmente peligrosa hasta que estén familiarizados con los efectos de lacosamida sobre su habilidad para llevar a cabo dichas actividades.

4.8. Reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo al análisis conjunto de estudios clínicos controlados en terapia adyuvante con placebo en 1.308 pacientes con crisis de inicio parcial, un 61,9 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35,2 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥ 10 %) con el tratamiento de lacosamida fueron mareo, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. Fueron normalmente de leves a moderadas en intensidad.

Algunas fueron dosis-dependientes y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y gravedad de las reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC) y gastrointestinal (GI) normalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios clínicos controlados, la tasa de interrupción debida a reacciones adversas fue 12,2 % para los pacientes aleatorizados a lacosamida y 1,6% para los pacientes aleatorizados a placebo.

La reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

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

Teniendo en cuenta el análisis de los datos de un estudio clínico de no inferioridad en monoterapia comparando lacosamida frente a carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥10 %) para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareos. La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 10,6 % en pacientes tratados con lacosamida y 15,6 % en pacientes tratados con carbamazepina LC.

El perfil de seguridad de lacosamida observado en un estudio realizado en pacientes a partir de 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) coincidió con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo en crisis de inicio parcial. Otras reacciones adversas notificadas en pacientes con CTCGP fueron epilepsia mioclónica (2,5 % en el grupo de lacosamida y 0 % en el grupo de placebo) y ataxia (3,3 % en el grupo de lacosamida y 0 % en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de abandono debido a reacciones adversas se situó en el 9,1 % en el grupo de lacosamida y en el 4,1 % en el grupo de placebo.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra la frecuencia de reacciones adversas que se han notificado en los estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis[1]
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco[1]	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[1,2]
Trastornos psiquiátricos		Depresión Estado de confusión	Agresividad Agitación[1] Estado de euforia[1] Trastornos psicóticos[1]	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Insomnio[1]	Intento de suicidio[1] Pensamientos suicidas Alucinaciones[1]	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Dolor de cabeza	Crisis mioclónicas[3] Ataxia Trastornos del equilibrio Deterioro de la memoria Trastornos cognitivos Somnolencia Temblor Nistagmo Hipoestesia Disartria Trastorno de la atención Parestesia	Síncope[2] Alteraciones de la coordinación Disquinesia	Convulsiones
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Tinnitus		
Trastornos cardiacos			Bloqueo auriculo-ventricular[1,2] Bradicardia[1,2] Fibrilación auricular[1,2] Flutter auricular[1,2]	Taquiarritmia ventricular[1]
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Vómitos EstreñimientoFlatulencia Dispepsia Sequedad de boca Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Resultados anormales en las pruebas de función hepática[2] Aumento de la enzima hepática (> 2 x LSN)[1]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Rash[1]	Angioedema[1] Urticaria[1]	Síndrome de Stevens-Johnson[1] Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de		Alteraciones de la marcha Astenia Fatiga	Eritema[4]	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración		Irritabilidad Sensación de embriaguez Dolor o molestia en el lugar de inyección[(4)] Irritación[(4)]		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceraciones en la piel Contusión		

[(1)] Reacciones adversas notificadas en experiencia poscomercialización.
[(2)] Ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas.
[(3)] Notificada en estudios en CTCGP.
[(4)] Reacciones adversas locales asociadas con la administración intravenosa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con un aumento dosis-dependiente en el intervalo PR. Pueden ocurrir reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo PR (ej. bloqueo auriculoventricular, síncope, bradicardia).
En los estudios clínicos con terapia concomitante, la tasa de incidencia en los pacientes epilépticos del bloqueo AV de primer grado notificado es poco frecuente, 0,7 %, 0 %, 0,5 % y 0 % para lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o superior en estos ensayos. Sin embargo, en la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de bloqueo AV de segundo y tercer grado asociados al tratamiento con lacosamida. En el estudio clínico en monoterapia comparando lacosamida con carbamazepina LC el grado de aumento en el intervalo PR fue comparable entre lacosamida y carbamazepina.
La tasa de incidencia para el síncope notificada en una agrupación de estudios clínicos con terapia concomitante es poco frecuente y no difiere entre los pacientes epilépticos (n=944) tratados con lacosamida (0,1 %) y los pacientes epilépticos (n=364) tratados con placebo (0,3 %). En el estudio clínico de monoterapia que comparan lacosamida con carbamazepina LC, se notificó síncope en 7/444 (1,6 %) de pacientes tratados con lacosamida y en 1/442 (0,2 %) de los pacientes tratados con carbamazepina LC.
En estudios clínicos de corta duración no se notificaron fibrilación o flutter auricular, sin embargo, ambos se han notificado en los estudios de fase abierta de epilepsia y en la experiencia poscomercialización.

Resultados anormales de laboratorio
En estudios clínicos controlados con placebo, se han observado resultados anormales en las pruebas de función hepática en pacientes adultos con crisis de inicio parcial tratados con lacosamida que estaban tomando concomitantemente de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. Se produjeron aumentos de la ALT 3x LSN del 0,7 (7/935) en los pacientes tratados con lacosamida y del 0 % (0/356) en los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánicas
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad multiorgánicas (también conocida como Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS) en pacientes tratados con algunos medicamentos antiepilépticos. Estas reacciones son variables en expresión, pero típicamente se presentan con fiebre y rash y pueden asociarse con implicaciones en diferentes sistemas de órganos. Si se sospecha de reacciones de hipersensibilidad multiorgánicas, se debe interrumpir el tratamiento con lacosamida.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En estudios controlados con placebo (255 pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad y 343 pacientes de 4 años a menos de 17 años de edad) y en estudios clínicos abiertos (847 pacientes de 1 mes a 18 años de edad o menos) de terapia concomitante en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos. Como los datos disponibles en pacientes pediátricos menores de 2 años son limitados, lacosamida no está indicado en esta franja de edad.
Las reacciones adversas adicionales observadas en la población pediátrica fueron pirexia, nasofaringitis, faringitis, disminución del apetito, comportamiento anormal y letargo. La somnolencia se notificó con mayor frecuencia en la población pediátrica (≥1/10) en comparación con la población adulta (≥1/100 a <1/10).

Población de edad avanzada

En un estudio de monoterapia comparando lacosamida con carbamazepina LC, el tipo de reacciones adversas relacionadas con lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) parece ser similar al que se observó en pacientes menores de 65 años de edad. Sin embargo, se ha notificado una mayor incidencia (con una diferencia ≥5 %) de caídas, diarrea y temblor en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes adultos más jóvenes. La reacción adversa cardíaca notificada de forma más frecuente en la población de edad avanzada comparada con la población adulta más joven fue el bloqueo AV de primer grado. Esto se notificó con lacosamida en un 4,8 % (3/62) de pacientes de edad avanzada, frente a un 1,6 % (6/382) en pacientes adultos jóvenes. La tasa de abandono debida a las reacciones adversas observadas con lacosamida fue de un 21,0 % (13/62) en pacientes de edad avanzada, frente a un 9,2 % (35/382) en pacientes adultos jóvenes. Estas diferencias entre pacientes de edad avanzada y adultos jóvenes fueron similares a las observadas en el grupo del comparador activo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:https: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis accidental o intencionada de lacosamida se asocian principalmente con el SNC y el sistema gastrointestinal.
• Los tipos de reacciones adversas experimentadas por los pacientes expuestos a dosis superiores a 400 mg hasta 800 mg no fueron clínicamente diferentes de las de aquellos pacientes a los que se administró la dosis recomendada de lacosamida.
• Las reacciones adversas notificadas después de la ingesta de más de 800 mg son mareos, náuseas, vómitos, crisis (crisis tónico-clónicas generalizadas, *status epilepticus*). También, se han observado trastornos de la conducción cardiaca, shock y coma. Se ha notificado la muerte de pacientes tras la ingesta de una sobredosis única de varios gramos de lacosamida.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para sobredosis con lacosamida. El tratamiento de la sobredosis con lacosamida debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuera necesario (ver sección 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX18

Mecanismo de acción
El principio activo lacosamida (R-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida), es un aminoácido funcionalizado.
El mecanismo exacto por el cual lacosamida ejerce su efecto antiepiléptico en humanos aún no ha sido establecido. Estudios electrofisiológicos *in vitro* han mostrado que lacosamida aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables.

Efectos farmacodinámicos
Lacosamida protegió frente a las crisis en una amplia variedad de modelos animales de crisis parciales y generalizadas primarias así como frente al desarrollo tardío de potenciación prolongada (kindling).
En experimentos preclínicos lacosamida, en combinación con levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentina, mostró efectos anticonvulsivantes sinérgicos o aditivos.

Eficacia clínica y seguridad (crisis de inicio parcial)
Población adulta

Monoterapia
La eficacia de lacosamida como monoterapia se estableció en un estudio comparativo de no inferioridad, doble ciego, de grupos paralelos con carbamazepina LC en 886 pacientes de 16 años de edad o más con epilepsia nuevo o reciente diagnóstico. Los pacientes tenían que presentar crisis de inicio parcial no provocadas con o sin generalización secundaria. Los pacientes se aleatorizaron a carbamazepina LC o lacosamida, proporcionados en forma de comprimidos, en una proporción de 1:1.
La dosis se basó en dosis-respuesta y varió desde 400 hasta 1.200 mg/día para carbamazepina LC y de 200 a 600 mg/día para lacosamida. La duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas dependiendo de la respuesta.
La tasa estimada de crisis epilépticas durante 6 meses fueron de 89,8% para los pacientes tratados con lacosamida y 91,1 % para los pacientes tratados con carbamazepina LC utilizando el método de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La diferencia absoluta ajustada entre tratamientos fue -1,3 % (95 % IC: -5,5; 2,8). Las tasas estimadas de Kaplan-Meier libres de crisis durante 12 meses fueron 77.8 % para los pacientes tratados con lacosamida y 82,7 % para los pacientes tratados con carbamazepina LC.
Las tasas libres de crisis durante 6 meses en pacientes de edad avanzada de 65 años o mayores (62 pacientes con lacosamida, 57 pacientes con carbamazepina LC) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Las tasas fueron también similares a las observadas en la población general. En la población de edad avanzada, la dosis de mantenimiento de lacosamida fue de 200 mg/día en 55 pacientes (88,7 %), 400 mg/día en 6 pacientes (9,7 %) y la dosis se incrementó por encima de 400 mg/día en 1 paciente (1,6 %).

Conversión a monoterapia
La eficacia y seguridad de lacosamida en la conversión a monoterapia ha sido evaluada en un estudio con control histórico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. En este estudio, 425 pacientes con edades comprendidas entre los 16 y 70 años con crisis de inicio parcial no controladas tomando dosis estables de 1 o 2 medicamentos antiepilépticos comercializados se aleatorizaron para cambiar a la monoterapia de lacosamida (con 400 mg/día o 300 mg/día en una proporción de 3:1). En los pacientes tratados que completaron el ajuste de dosis y comenzaron la retirada de los medicamentos antiepilépticos (284 y 99 respectivamente), se mantuvo la monoterapia en 71,5 % y 70,7 % de pacientes respectivamente durante 57 – 105 días (mediana de 71 días), sobre el período de observación estipulado de 70 días.

Terapia concomitante
La eficacia de lacosamida como tratamiento concomitante a las dosis recomendadas (200 mg/día, 400 mg/día) fue establecida en 3 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

un periodo de mantenimiento de 12 semanas. Lacosamida 600 mg/día también mostró ser eficaz en estudios controlados de tratamiento concomitante, aunque la eficacia fue similar a 400 mg/día y los pacientes toleraron peor esta dosis debido a las reacciones adversas relacionadas con el SNC y el gastrointestinal. Por ello no se recomienda la dosis de 600 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día. Estos estudios, que implicaron 1.308 pacientes con una media de 23 años con crisis de inicio parcial, fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de lacosamida cuando se administra conjuntamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos en pacientes con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria no controladas. En general, la proporción de sujetos con una reducción del 50 % en la frecuencia de las crisis fue 23 %, 34 % y 40 % para placebo, lacosamida 200 mg/día y lacosamida 400 mg/día.

La farmacocinética y seguridad de una única dosis de carga de lacosamida intravenosa se determinó en un estudio multicentro, abierto diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad del inicio rápido con lacosamida utilizando una dosis de carga intravenosa (que incluye 200 mg) seguido por dos dosis diarias orales (equivalente a la dosis intravenosa) como tratamiento adyuvante en sujetos adultos de entre 16 y 60 años con crisis de inicio parcial.

Población pediátrica

La expresión clínica y la fisiopatología de las crisis de inicio parcial es similar en niños a partir de 2 años de edad y adultos. La eficacia de lacosamida en niños de 2 años y mayores se ha extrapolado a partir de datos de adolescentes y adultos con crisis de inicio parcial, en los que se espera una respuesta similar siempre que se establezcan las adaptaciones de dosis pediátricas (ver sección 4.2) y se haya demostrado la seguridad (ver sección 4.8).
La eficacia sustentada por el principio de extrapolación mencionado anteriormente se confirmó mediante un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio constaba de un periodo inicial de 8 semanas, seguido de un periodo de ajuste posológico de 6 semanas. Los pacientes aptos que estaban recibiendo una pauta posológica estable con 1 a ≤3 medicamentos antiepilépticos, y que todavía experimentaron un mínimo de 2 crisis de inicio parcial durante las 4 semanas previas a la selección, con una fase libre de crisis de no más de 21 días en el periodo de 8 semanas antes de la inclusión en el periodo inicial, fueron aleatorizados para recibir placebo (n=172) o lacosamida (n=171).
La administración se inició con una dosis de 2 mg/kg/día en sujetos que pesaban menos de 50 kg o 100 mg/día en sujetos que pesaban 50 kg o más en 2 dosis divididas. Durante el periodo de ajuste posológico, las dosis de lacosamida se ajustaron en incrementos de 1 o 2 mg/kg/día en los sujetos que pesaban menos de 50 kg o 50 o 100 mg/día en sujetos que pesaban 50 kg o más en intervalos semanales, para alcanzar el intervalo de dosis objetivo del periodo de mantenimiento.
Los sujetos debían haber alcanzado la dosis mínima objetivo en su categoría de peso corporal para los últimos 3 días del periodo de ajuste posológico con el fin de ser aptos para la inclusión en el periodo de mantenimiento de 10 semanas. Los sujetos debían continuar con la dosis estable de lacosamida durante todo el periodo de mantenimiento o eran retirados y entraban en el periodo enmascarado de disminución progresiva de la dosis.
Se observó una reducción estadísticamente significativa (p=0,0003) y clínicamente relevante en la frecuencia de crisis de inicio parcial por cada 28 días, desde el periodo inicial hasta el periodo de mantenimiento, entre el grupo de lacosamida y el de placebo. La reducción porcentual respecto al placebo, según el análisis de la covarianza, fue del 31,72 % (IC del 95 %: 16,342; 44,277).
En conjunto, la proporción de sujetos con al menos un 50 % de reducción en la frecuencia de crisis de inicio parcial por cada 28 días, desde el periodo inicial hasta el periodo de mantenimiento, fue del 52,9 % en el grupo de lacosamida en comparación con el 33,3 % en el grupo de placebo.
La calidad de vida evaluada mediante el Inventario de Calidad de Vida Pediátrico indicó que los sujetos de ambos grupos, lacosamida y placebo, tuvieron una calidad de vida relacionada con la salud similar y estable durante todo el periodo de tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad (crisis tónico-clónicas generalizadas primarias)

La eficacia de lacosamida como tratamiento concomitante en pacientes a partir de 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática que experimentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

se demostró en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico con grupos paralelos. El estudio clínico consistió en un período inicial histórico de 12 semanas, un período inicial prospectivo de 4 semanas y un período de tratamiento de 24 semanas (que incluyó un período de ajuste de la dosis de 6 semanas y un período de mantenimiento de 18 semanas). Los pacientes aptos con una dosis estable de entre 1 y 3 antiepilépticos que experimentaron al menos 3 CTCGP documentadas durante el período inicial combinado de 16 semanas fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a recibir lacosamida o placebo (pacientes del grupo completo de análisis: lacosamida, n = 118, placebo n = 121; de ellos, 8 pacientes del grupo de edad de ≥4 a <12 años y 16 pacientes del intervalo de edad de ≥12 a <18 años recibieron tratamiento con lacosamida y 9 y 16 pacientes, respectivamente, con placebo).
La dosis de los pacientes se incrementó gradualmente hasta la dosis diana del período de mantenimiento de 12 mg/kg/día en los pacientes que pesaban menos de 30 kg, 8 mg/kg/día en los pacientes que pesaban de 30 a menos de 50 kg o 400 mg/día en los pacientes que pesaban 50 kg o más.

Variable de la eficacia Parámetro	Placebo N = 121	Lacosamida N = 118
Tiempo hasta la segunda CTCGP		
Mediana (días)	77,0	-
IC 95 %	49,0, 128,0	-
Lacosamida - Placebo		
Cociente de riesgos	0,540	
IC 95 %	0,377, 0,774	
Valor de p	<0,001	
Ausencia de crisis		
Estimación de Kaplan-Meier estratificada	17,2	31,3
IC 95 %	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamida - Placebo	14,1	
IC 95 %	3,2, 25,1	
Valor de p	0,011	

Nota: En el grupo de lacosamida, la mediana del tiempo hasta la segunda CTCGP no pudo estimarse con los métodos de Kaplan-Meier porque >50 % de los pacientes no experimentaron una segunda CTCGP antes del día 166.

Los resultados del subgrupo pediátrico coincidieron con los de la población general en las variables de la eficacia principales, secundarias y otros.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración intravenosa, la C_{max} se alcanza al final de la perfusión. Las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente con la dosis tras la administración oral (100-800 mg) y tras la administración intravenosa (50-300 mg).

Distribución
El volumen de distribución es aproximadamente 0,6 l/kg. Lacosamida se une a proteínas plasmáticas en menos de un 15 %.

Biotransformación
El 95 % de la dosis se excreta en la orina como lacosamida y metabolitos. El metabolismo de lacosamida no ha sido completamente caracterizado.
Los principales compuestos excretados en la orina son lacosamida inalterada (aproximadamente el 40 % de la dosis) y su metabolito O-desmetilado (menos del 30 %).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una fracción polar, probablemente derivados de la serina, supone aproximadamente el 20 % de los metabolitos obtenidos en orina, aunque fueron detectados sólo en pequeñas cantidades (0-2 %) en el plasma de algunos sujetos. Se encontraron pequeñas cantidades (0,5-2 %) de metabolitos adicionales en la orina.

Los datos *in vitro* demuestran que el CYP2C19, el CYP2C9 y el CYP3A4 son capaces de catalizar la formación del metabolito O-desmetilado, pero no se ha confirmado in vivo la isoenzima que contribuye mayoritariamente. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a lacosamida comparando su farmacocinética en metabolizadores rápidos (EMs, con un CYP2C19 funcional) y metabolizadores pobres (PMs, ausencia de CYP2C19 funcional). Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor del CYP2C19) no demostró cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de lacosamida, lo que indica la poca importancia de esta ruta. La concentración plasmática de O-desmetil-lacosamida, es aproximadamente el 15 % de la concentración de lacosamida en plasma. Este principal metabolito no tiene actividad farmacológica conocida.

Eliminación

Lacosamida se elimina de la circulación sistémica principalmente por excreción renal y biotransformación. Tras la administración oral e intravenosa de lacosamida radiomarcada, aproximadamente el 95 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y menos del 0,5 % en las heces. La semivida de eliminación de la lacosamida es de aproximadamente 13 horas. La farmacocinética es lineal y constante en el tiempo, con una baja variabilidad intra e intersujetos. Tras una administración de la dosis dos veces al día, las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan tras un periodo de 3 días. Las concentraciones plasmáticas aumentan con un factor de acumulación de 2 aproximadamente.

Una única dosis de carga 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

Sexo

Los estudios clínicos indican que el sexo no tiene influencia, clínicamente significativa, en las concentraciones plasmáticas de lacosamida.

Insuficiencia renal

El AUC de lacosamida aumentó aproximadamente un 30 % en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y un 60 % en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis, en comparación con sujetos sanos, mientras que la Cmax no se vio afectada.

Lacosamida es eficazmente eliminada del plasma por hemodiálisis. Tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, el AUC de lacosamida se reduce aproximadamente un 50 %. Por tanto, tras hemodiálisis se recomienda complementar la dosis (ver sección 4.2). La exposición al metabolito O-desmetilado estaba aumentada varias veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. En pacientes con enfermedad renal terminal, en ausencia de hemodiálisis, los niveles estaban aumentados y se elevaron continuamente durante las 24 horas de muestreo. Se desconoce si la elevada exposición al metabolito en sujetos con enfermedad renal terminal puede ocasionar efectos adversos, pero no se ha identificado actividad farmacológica del metabolito.

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) mostraron concentraciones plasmáticas de lacosamida superiores (aproximadamente 50 % superior del AUCnorm). Esta mayor exposición fue debida en parte a la función renal reducida de los sujetos estudiados. Se estima que el descenso del aclaramiento no renal en los pacientes del estudio produjo un aumento del 20 % en el AUC de lacosamida. La farmacocinética de lacosamida no ha sido evaluada en insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un estudio en hombres y mujeres de edad avanzada incluyendo 4 pacientes > 75 años, el AUC estuvo aumentado alrededor de un 30 y un 50 % respectivamente en comparación con hombres jóvenes. Esto está parcialmente relacionado con el menor peso corporal. La diferencia de peso corporal normalizada es 26 y 23 % respectivamente. También se observó una mayor variabilidad en la exposición. En este estudio el aclaramiento renal de lacosamida estuvo sólo ligeramente reducido en pacientes de edad avanzada.
Una reducción general de la dosis no se considera necesaria a no ser que esté indicado debido a una función renal reducida (ver sección 4.2).

Población pediátrica
El perfil farmacocinético pediátrico de lacosamida se determinó en un análisis farmacocinético de población en el que se usaron los escasos datos de concentraciones plasmáticas obtenidos en seis estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo y cinco estudios abiertos en 1.655 pacientes adultos y pediátricos con epilepsia de 1 mes a 17 años de edad. Tres de estos estudios se realizaron en adultos, 7 en pacientes pediátricos y 1 en una población mixta. Las dosis de lacosamida administradas fueron de 2 a 17,8 mg/kg/día, en dos tomas al día, sin superar 600 mg/día.
Se estimó que el aclaramiento plasmático típico era de 0,46 l/h, 0,81 l/h, 1,03 l/h y 1,34 l/h en los niños de 10 kg, 20 kg, 30 kg y 50 kg de peso, respectivamente, comparado con el aclaramiento plasmático en adultos que se estimó en 1,74 l/h (peso corporal de 70 kg).
El análisis farmacocinético poblacional mediante muestras farmacocinéticas puntuales del estudio de CTCGP reveló que la exposición era similar en los pacientes con CTCGP y en los pacientes con crisis de inicio parcial.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad, las concentraciones plasmáticas de lacosamida obtenidas fueron similares o sólo ligeramente superiores a las observadas en los pacientes, lo que deja un margen escaso o nulo a fenómenos de exposición en humanos.
Un estudio de farmacología de seguridad con administración intravenosa de lacosamida en perros anestesiados mostró aumentos transitorios en la duración del intervalo PR y del complejo QRS y descensos en la tensión arterial probablemente debidos a una acción cardiodepresora. Estos cambios transitorios comenzaron en el mismo intervalo de concentración que tras la dosificación clínica máxima recomendada.
En perros y monos Cynomolgus anestesiados, a dosis intravenosas de 15-60 mg/kg, se observaron enlentecimiento de la conductividad auricular y ventricular, bloqueo auriculoventricular y disociación auriculoventricular.
En los estudios de toxicidad a dosis repetidas se observaron cambios hepáticos leves reversibles en ratas comenzando a alrededor de 3 veces la exposición clínica. Estos cambios incluyeron un aumento en el peso del órgano, hipertrofia de hepatocitos, aumento en las concentraciones séricas de enzimas hepáticos y aumento del colesterol total y de los triglicéridos. Aparte de la hipertrofia de hepatocitos no se observaron otros cambios histopatológicos.
En estudios de toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo en roedores y conejos, no se observaron efectos teratógenos pero sí se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas y en las muertes de crías en el periodo periparto, y una ligera reducción en el tamaño y peso de las crías vivas a dosis maternas tóxicas en ratas, correspondientes a niveles de exposición sistémica similares a la exposición clínica esperada. Puesto que no se han podido estudiar niveles de exposición mayores en animales debido a la toxicidad materna, los datos son insuficientes para caracterizar completamente el potencial embriofetotóxico y teratógeno de lacosamida.
Estudios en ratas revelaron que lacosamida y/o sus metabolitos atraviesan fácilmente la barrera placentaria.
En ratas y perros jóvenes, los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en los animales adultos. En ratas jóvenes, se observó disminución del peso corporal con niveles de exposición sistémica similares a los de la exposición clínica prevista. En perros jóvenes, comenzaron a observarse signos clínicos del SNC transitorios y relacionados con la dosis a niveles de exposición sistémica inferiores a los de la exposición clínica prevista.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico 0,85% v/v (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a temperaturas de hasta 25 ºC para el producto mezclado con los diluyentes mencionados en la sección 6.6 y almacenado en vidrio o bolsas de PVC.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación hasta su utilización son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 ºC, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la apertura y dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tubular transparente de 20 ml (tipo I) con tapón de caucho de clorobutilo y precinto flip-off de aluminio.

Envases: 1 y 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Desechar el producto si se observan partículas o si cambia de color.
Este medicamento es para un solo uso, por lo que la solución no utilizada debe desecharse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Lacosamida Tarbis Farma solución para perfusión es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes durante al menos 24 horas y conservado en vidrio o en bolsas de PVC a temperaturas de hasta 25 ºC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Diluyentes:
Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
Solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%)
Solución inyectable Ringer lactato.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma S.L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios