

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película  
Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película  
Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 50 mg de lacosamida

### Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lacosamida

### Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lacosamida

### Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lacosamida

### Excipientes con efectos conocidos

50 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,105 mg de lecitina (soja)  
100 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,210 mg de lecitina (soja)  
150 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,315 mg de lecitina (soja)  
200 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,420 mg de lecitina (soja)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

### Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rosado, de aproximadamente 10,3 x 4,8 mm, marcados con "L" en una cara y "50" en la otra.

### Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color amarillo oscuro, de aproximadamente 13,0 x 6,0 mm, marcados con "L" en una cara y "100" en la otra.

### Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color salmón, de aproximadamente 15,0 x 6,9 mm, marcados con "L" en una cara y "150" en la otra.

### Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color azul, de aproximadamente 16,4 x 7,6 mm, marcados con “L” en una cara y “200” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Lacosamida se debe tomar dos veces al día, con un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Se darán instrucciones al paciente para que, si olvida tomar una dosis, la tome de inmediato y tome la siguiente dosis de lacosamida a la hora prevista de forma habitual. Si el paciente se da cuenta de que olvidó tomar una dosis en las 6 horas previas a la siguiente dosis, se le darán instrucciones para que espere a tomar la siguiente dosis de lacosamida a la hora prevista de forma habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble.

<b><u>Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más, y adultos</u></b>		
<b>Dosis inicial</b>	<b>Ajuste posológico (aumento gradual)</b>	<b>Dosis máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia:</b> 50 mg dos veces al día (100 mg/día) o 100 mg dos veces al día (200 mg/día)  <b>Terapia concomitante:</b> 50 mg dos veces al día (100 mg/día)	50 mg dos veces al día (100 mg/día) a intervalos semanales	<b>Monoterapia:</b> hasta 300 mg dos veces al día (600 mg/día)  <b>Terapia concomitante:</b> hasta 200 mg dos veces al día (400 mg/día)
<b>Dosis inicial alternativa*</b> (si procede): 200 mg de dosis única de carga seguida de 100 mg dos veces al día (200 mg/día)		
<small>* 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.</small>		

<b><u>Niños a partir de 2 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 kg*</u></b>		
<b>Dosis inicial</b>	<b>Ajuste posológico (aumento gradual)</b>	<b>Dosis máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia y terapia concomitante:</b> 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	<b>Monoterapia:</b> - hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes $\geq 10$ kg a $< 40$ kg - hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes $\geq 40$ kg a $< 50$ kg
		<b>Terapia concomitante:</b> - hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes $\geq 10$ kg a $< 20$ kg - hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes $\geq 20$ kg a $< 30$ kg - hasta 4 mg/kg dos veces al día (8 mg/kg/día) en pacientes $\geq 30$ kg a $< 50$ kg
*Los niños de menos de 50 kg deben iniciar el tratamiento preferentemente con el jarabe lacosamida 10 mg/ml		

#### 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.

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 máxima recomendada 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 la 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 semanales 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. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con el jarabe y pasar a los comprimidos, si se desea. Al prescribir el jarabe, la dosis debe expresarse en volumen (ml) en lugar de en peso (mg).

##### *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 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).

*Terapia concomitante (en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas a partir de los 4 años de edad o en el tratamiento de las convulsiones 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).

*Inicio del tratamiento con 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 en 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. La dosis de carga puede iniciarse, en los pacientes, en situaciones en las que el médico determine que se puede garantizar la rápida obtención de una concentración plasmática estable de lacosamida en estado estacionario y del 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 relacionadas con 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  $\geq 6$  mg/kg/día o  $\geq 300$  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*

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  ml/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 kg o más y en 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 ( $CL_{CR} \leq 30$  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 ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) y en 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 en 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 se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis ( $>200$  mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar 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, respectivamente.

### *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

Los comprimidos recubiertos con película de lacosamida son para uso oral. Lacosamida se puede tomar con o sin alimentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

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

## **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-dependientes 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 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 han sido notificadas en los estudios de fase abierta y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización 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 tener precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento (ver sección 4.8).

#### 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.

#### Excipientes

Lacosamida Accord contiene lecitina de soja, por lo que este medicamento debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a los cacahuets o la soja.

### **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 son inhibidos 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 de 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 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, se consideran improbables las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos mediante competición por los sitios

de unión a proteínas.

#### **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**

##### Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo al análisis conjunto de estudios clínicos en terapia adyuvante controlados 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 ( $\geq 10\%$ ) con el tratamiento de lacosamida fueron mareo, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. Fueron normalmente de leve 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 ensayos 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 ( $\geq 10\%$ ) 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 post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis <sup>(1)</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco <sup>(1)</sup>	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Trastornos psiquiátricos		Depresión Estado de confusión Insomnio <sup>(1)</sup>	Agresividad Agitación <sup>(1)</sup> Estado de euforia <sup>(1)</sup> Trastornos psicóticos <sup>(1)</sup> Intento de suicidio <sup>(1)</sup> Pensamientos suicidas Alucinaciones <sup>(1)</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Dolor de cabeza	Crisis mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Trastornos del	Síncope <sup>(2)</sup> Alteraciones de la coordinación Disquinesia	Convulsiones

		equilibrio Deterioro de la memoria Trastornos cognitivos Somnolencia Temblor Nistagmo Hipoestesia Disartria Trastorno de la atención Parestesia		
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Tinnitus		
Trastornos cardiacos			Bloqueo auriculo-ventricular <sup>(1,2)</sup> Bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilación auricular <sup>(1,2)</sup> Flutter auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Vómitos Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Sequedad de boca Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Resultados anormales en las pruebas de función hepática <sup>(2)</sup> Aumento de la enzima hepática (> 2x LSN) <sup>(1)</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Rash <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticaria <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteraciones de la marcha Astenia Fatiga Irritabilidad Sensación de embriaguez		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceraciones en la piel Contusión		

<sup>(1)</sup> Reacciones adversas notificadas en experiencia pos-comercialización.

<sup>(2)</sup> Ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>(3)</sup> Notificada en estudios en CTCGP.

#### 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 post-comercialización, 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 post-comercialización.

#### *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  $\geq 3x$  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

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 indicada 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 ( $\geq 1/10$ ) en comparación con la población adulta ( $\geq 1/100$  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 ( $\geq 65$  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  $\geq 5\%$ ) 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 debido 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **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 cardíaca, 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).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiépilepticos, otros antiepilepticos, 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 antiepileptico 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 levitiracetam, 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 de 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 1200 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 con 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 el 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 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 1308 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 vía 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 vía intravenosa (que incluye 200 mg) seguido por dos dosis diarias orales (equivalente a la dosis por vía 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 los niños a partir de 2 años de edad y en 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 mencionada 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  $\leq 3$  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) se demostró en un estudio clínico de 24 semanas, aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico con grupos paralelos. El estudio 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  $\geq 4$  a  $< 12$  años y 16 pacientes del intervalo de edad de  $\geq 12$  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		

Variable de la eficacia Parámetro	Placebo N = 121	Lacosamida N = 118
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

Lacosamida se absorbe rápida y completamente tras administración oral. La biodisponibilidad oral de los comprimidos de lacosamida es aproximadamente del 100%. La concentración plasmática de lacosamida inalterada aumenta rápidamente y alcanza la  $C_{max}$  entre 0,5 y 4 horas tras la administración oral. Los alimentos no afectan a la velocidad de absorción ni a la cantidad absorbida.

### 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 orina son lacosamida inalterada (aproximadamente el 40% de la dosis) y su metabolito O-desmetilado (menos del 30%).

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 inalterado es de 13 horas aproximadamente. 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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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)*

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 1655 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 pacientes pediátricos 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 seguridad farmacológica 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 una dosis intravenosa de 15-60 mg/kg, se observó un 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 si se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas y de muerte 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)

sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

#### Recubrimiento

poli (alcohol vinílico)  
poliletilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro rojo (E172),  
óxido de hierro negro (E172)  
laca de aluminio índigo carmín (E132)  
Lecitina (soja)

#### Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

##### Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

#### Recubrimiento

poli (alcohol vinílico)  
poliletilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
Lecitina (soja)  
óxido de hierro amarillo (E172)

#### Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

##### Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

#### Recubrimiento

alcohol polivinílico  
poliletilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
Lecitina (soja)  
óxido de hierro rojo (E172),  
óxido de hierro negro (E172)  
óxido de hierro amarillo (E172)

## Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

### Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

### Recubrimiento

alcohol polivinílico  
polietilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
Lecitina (soja)  
laca de aluminio índigo carmín (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película Lacosamida Accord están envasados en blísters de PVC-PVDC/aluminio.

Envases de 14, 56, 60 o 168 comprimidos

Envases de 14 x 1 o 56 x 1 comprimidos en blisters precortados unidosis

Envases con 14, 28, 56 y 168 comprimidos recubiertos con película en blíster PVC/PVDC sellado con una lámina de aluminio.

Envases de 14 x 1 y 56 x 1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidosis de PVC/PVDC sellados con una lámina de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1230/001-004  
EU/1/17/1230/017-018

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1230/005-008  
EU/1/17/1230/019-020

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1230/009-012  
EU/1/17/1230/021-022

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/17/1230/013-016  
EU/1/17/1230/023-024

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

Fecha de la primera autorización: 18 de septiembre de 2017

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envase de inicio tratamiento (solo para adolescentes y niños que pesan 50 kg o más y adultos)

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 50 mg de lacosamida.

### Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lacosamida.

### Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lacosamida.

### Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

Un comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lacosamida.

### Excipientes con efectos conocidos:

50 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,105 mg de lecitina (soja)

100 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,210 mg de lecitina (soja)

150 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,315 mg de lecitina (soja)

200 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,420 mg de lecitina (soja)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

### Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rosado, de aproximadamente 10,3 x 4,8 mm, marcados con "L" en una cara y "50" en la otra.

### Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color amarillo oscuro, de aproximadamente 13,0 x 6,0 mm, marcados con "L" en una cara y "100" en la otra.

### Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color salmón, de aproximadamente 15,0 x 6,9 mm, marcados con "L" en una cara y "150" en la otra.

## Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color azul, de aproximadamente 16,4 x7,6 mm, marcados con “L” en una cara y “200” en la otra.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Lacosamida Accord 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.

Lacosamida se debe tomar dos veces al día, con un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Se darán instrucciones al paciente para que, si olvida tomar una dosis, la tome de inmediato, y tome la siguiente dosis de lacosamida a la hora prevista de forma habitual. Si el paciente se da cuenta de que olvidó tomar una dosis en las 6 horas previas a la siguiente dosis, se le darán instrucciones para que espere a tomar la siguiente dosis de lacosamida a la hora prevista de forma habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble.

*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.

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 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 semanales 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).

El envase de inicio del tratamiento de Lacosamida Accord contiene 4 envases diferentes (uno por cada concentración) con 14 comprimidos cada uno, para las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento

dependiendo de la respuesta y de la tolerabilidad del paciente. Los envases están marcados con “semana 1 (2, 3 ó 4)”.

El primer día de tratamiento el paciente empieza con Lacosamida Accord 50 mg comprimidos dos veces al día (100 mg/día). Durante la segunda semana el paciente toma Lacosamida Accord 100 mg comprimidos dos veces al día (200 mg/día).

Dependiendo de la respuesta y de la tolerabilidad, se puede tomar Lacosamida Accord 150 mg comprimidos dos veces al día (300 mg/día) durante la tercera semana y Lacosamida Accord 200 mg comprimidos dos veces al día (400 mg/día) durante la cuarta semana.

#### *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  $\geq 6$  mg/kg/día o  $\geq 300$  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*

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  ml/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día. En pacientes pediátricos que pesen menos de 50 kg con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  ml / min) y en aquellos con enfermedad renal en etapa terminal, se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima. En todos los pacientes 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). En todos los pacientes con insuficiencia renal, el ajuste de la dosis debe llevarse a cabo con precaución (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 kg o más y en 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. 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 adultos y pediátricos con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Lacosamida sólo se debe administrar a pacientes 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*

#### *Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más*

La dosis para adolescentes y niños que pesan 50 kg o más es la misma que la de los adultos (ver más arriba).

#### *Niños (a partir de 2 años de edad) y adolescentes que pesan menos de 50 kg*

Esta presentación no es adecuada para esta categoría de pacientes.

#### *Niños menores de 2 años de edad*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lacosamida en niños menores de 2 años. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de lacosamida son para uso oral. Lacosamida se puede tomar con o sin alimentos.

### **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.

### **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-dependientes 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 antiarrítmicos y medicamentos antiepilépticos bloqueantes de canales de sodio (ver sección 4.5), así como en paciente 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 han sido notificadas en los estudios de fase abierta y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización 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).

### 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.

### Excipientes

Lacosamida Accord contiene lecitina de soja, por lo que este medicamento debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a los cacahuetes o la soja.

## **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 son inhibidos 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 la población en diferentes grupos de edad estimaron que el tratamiento concomitante con otros antiepilépticos conocidos por ser inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, en varias dosis) disminuyó la exposición sistémica global de 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 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, se consideran improbables las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos mediante competición por los sitios de unión a proteínas.

## **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 reevaluado.

### 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

##### Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo al análisis conjunto de estudios clínicos en terapia adyuvante controlados 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 ( $\geq 10\%$ ) con el tratamiento de lacosamida fueron mareo, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. Fueron normalmente de leve 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 ensayos 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.

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 ( $\geq 10\%$ ) 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 post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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.

Sistema de clasificación de	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
-----------------------------	----------------	------------	-----------------	------------------------

órganos				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis <sup>(1)</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco <sup>(1)</sup>	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Trastornos psiquiátricos		Depresión Estado de confusión Insomnio <sup>(1)</sup>	Agresividad Agitación <sup>(1)</sup> Estado de euforia <sup>(1)</sup> Trastornos psicóticos <sup>(1)</sup> Intento de suicidio <sup>(1)</sup> Pensamientos suicidas Alucinaciones <sup>(1)</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Dolor de cabeza	Crisis mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Trastornos del equilibrio Deterioro de la memoria Trastornos cognitivos Somnolencia Temblor Nistagmo Hipoestesia Disartria Trastorno de la atención Parestesia	Síncope <sup>(2)</sup> Alteraciones de la coordinación Disquinesia	Convulsiones
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Tinnitus		
Trastornos cardiacos			Bloqueo auriculo-ventricular <sup>(1,2)</sup> Bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilación auricular <sup>(1,2)</sup> Flutter auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Vómitos Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Sequedad de boca Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Resultados anormales en las pruebas de función hepática <sup>(2)</sup> Aumento	

			de la enzima hepática (>2xLSN) <sup>(1)</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Rash <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticaria <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteraciones de la marcha Astenia Fatiga Irritabilidad Sensación de embriaguez		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceraciones en la piel Contusión		

<sup>(1)</sup> Reacciones adversas notificadas en experiencia pos-comercialización.

<sup>(2)</sup> Ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>(3)</sup> Notificada en estudios de CTCGP.

#### 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 post-comercialización, 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 post-comercialización.

#### 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  $\geq 3x$  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

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 indicada 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 ( $\geq 1/10$ ) en comparación con la población adulta ( $\geq 1/100$  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 ( $\geq 65$  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  $\geq 5\%$ ) 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. 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **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 cardíaca, 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).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiépilépticos, otros antiépilépticos, 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 antiépiléptico 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 (crisis de inicio parcial)

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

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 de 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 1200 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 antiépilépticos 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 antiépilépticos (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 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 1308 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.

#### Población pediátrica

La expresión clínica y la fisiopatología de las crisis de inicio parcial es similar en niños a partir de 4 años de edad y adultos. La eficacia de lacosamida en niños de 4 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 mencionada 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  $\leq 3$  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) se demostró en un estudio clínico de 24 semanas, aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico con grupos paralelos. El estudio 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  $\geq 4$  a  $< 12$  años y 16 pacientes del intervalo de edad de  $\geq 12$  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

Lacosamida se absorbe rápida y completamente tras administración oral. La biodisponibilidad oral de los comprimidos de lacosamida es aproximadamente del 100%. La concentración plasmática de lacosamida inalterada aumenta rápidamente y alcanza la  $C_{max}$  entre 0,5 y 4 horas tras la administración oral. Los alimentos no afectan a la velocidad de absorción ni a la cantidad absorbida.

### 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 orina son lacosamida inalterada (aproximadamente el 40% de la dosis) y su metabolito O-desmetilado (menos del 30%).

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 inalterado es de 13 horas aproximadamente. 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.

### 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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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)*

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 escasos datos de concentraciones plasmáticas obtenidos en seis estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo y cinco estudios abiertos con 1655 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 pacientes pediátricos 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 seguridad farmacológica 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 una dosis intravenosa de 15-60 mg/kg, se observó un 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 si se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas y de muerte 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

Recubrimiento

poli (alcohol vinílico)  
polietilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro rojo (E172),  
óxido de hierro negro (E172)  
laca de aluminio índigo carmín (E132)  
Lecitina (soja)

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

Recubrimiento

poli (alcohol vinílico)  
polietilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
Lecitina (soja)  
óxido de hierro amarillo (E172)

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

Recubrimiento

poli (alcohol vinílico)  
polietilenglicol

talco  
dióxido de titanio (E171)  
Lecitina (soja)  
óxido de hierro rojo (E172),  
óxido de hierro negro (E172)  
óxido de hierro amarillo (E172)

#### Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película

##### Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina  
hidroxipropilcelulosa  
hidroxipropilcelulosa (poco sustituida)  
sílice coloidal anhidra  
crospovidona  
estearato de magnesio

##### Recubrimiento

poli (alcohol vinílico)  
polietilenglicol  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
Lecitina (soja)  
laca de aluminio índigo carmín (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos Lacosamida Accord están envasados en blísters de PVC-PVDC/aluminio.  
El envase de inicio del tratamiento de contiene 4 envases diferentes, cada uno con comprimidos de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edificio Est 6ª planta,

08039 Barcelona,  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/025

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

Fecha de la primera autorización: 18 de septiembre de 2017

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 10 mg/ml solución para perfusión

## **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.

### Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución para perfusión contiene 3 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora, libre de partículas.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Lacosamida Accord 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 Accord 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 o intravenosa. 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).

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.

<b><u>Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más, y adultos</u></b>		
<b>Dosis inicial</b>	<b>Ajuste posológico (aumento gradual)</b>	<b>Dosis máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia:</b> 50 mg dos veces al día (100 mg/día) o 100 mg dos veces al día (200 mg/día)  <b>Terapia concomitante:</b> 50 mg dos veces al día (100 mg/día)	50 mg dos veces al día (100 mg/día) a intervalos semanales	<b>Monoterapia:</b> hasta 300 mg dos veces al día (600 mg/día)  <b>Terapia concomitante:</b> hasta 200 mg dos veces al día (400 mg/día)
<b>Dosis inicial alternativa*</b> (si procede): 200 mg de dosis única de carga seguida de 100 mg dos veces al día (200 mg/día)		
<small>* 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.</small>		
<b><u>Niños a partir de 2 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 kg</u></b>		
<b>Dosis inicial</b>	<b>Ajuste posológico (aumento gradual)</b>	<b>Dosis máxima recomendada</b>
<b>Monoterapia y terapia concomitante:</b> 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	<b>Monoterapia:</b> - hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes $\geq 10$ kg a $< 40$ kg - hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes $\geq 40$ kg a $< 50$ kg

	<p><b>Terapia concomitante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes <math>\geq 10</math> kg a <math>&lt; 20</math> kg</li> <li>- hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes <math>\geq 20</math> kg a <math>&lt; 30</math> kg</li> <li>- hasta 4 mg/kg dos veces al día (8 mg/kg/día) en pacientes <math>\geq 30</math> kg a <math>&lt; 50</math> kg</li> </ul>
--	---

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.

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 semanales 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 crisis de inicio parcial)*

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día), que debe incrementarse, una semana después, a una dosis terapéutica inicial de 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día).

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede incrementar en de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) cada semana. La dosis debe aumentarse de manera gradual 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 kg a menos de 50 kg, se recomienda una dosis máxima de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día).

En las siguientes tablas se proporcionan ejemplos de volúmenes de solución para perfusión por toma dependiendo de la dosis prescrita y el peso corporal. El volumen preciso de solución para perfusión se debe calcular de acuerdo al peso corporal exacto del niño.

Dosis en monoterapia en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial **a tomar dos veces al día** para 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 (1 mg/kg) Dosis de inicio	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)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (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 ml (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 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

Dosis en monoterapia en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial **a tomar dos veces al día** para niños y adolescentes **que pesan de 40 kg a menos de 50 kg<sup>(1)</sup>:**

Semana	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Dosis prescrita	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dosis de inicio	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 para adolescentes de 50 kg o más es la misma que la de los 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 incrementarse, una semana después, a una dosis terapéutica inicial de 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día).

Dependiendo de la respuesta y de la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) cada semana. La dosis se ajustará de manera gradual 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 kg 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 kg 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 las secciones 4.8 y 5.2), en un número pequeño de niños de este último grupo se usaron dosis de hasta 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día).

En las siguientes tablas se proporcionan ejemplos de volúmenes de solución para perfusión por cada administración, dependiendo de la dosis prescrita y el peso corporal. El volumen preciso de solución para perfusión se debe calcular de acuerdo al peso corporal exacto del niño.

Dosis en terapia concomitante **a tomar dos veces al día** para 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 de inicio	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)

Dosis en terapia concomitante **a tomar dos veces al día** para 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 de inicio	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				
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (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)

Dosis en terapia concomitante **a tomar dos veces al día** para 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 de inicio	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	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  $\geq 6$  mg/kg/día o  $\geq 300$  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*

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  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 ( $CL_{CR} 30$  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 ( $CL_{CR} 30$  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 y adultos 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 infusión (es decir, > 400 mg / día).

Lacosamida Accord solución para perfusión puede administrarse por vía intravenosa sin dilución adicional o puede diluirse con solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5 %) o solución para inyección 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.

### **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 metaanálisis 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 2,6 mmol (o 60 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. Esto deberá tenerse en cuenta en los pacientes bajo una dieta de sodio controlado.

### 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.

## **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 interacciones

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 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 vehículos 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**

#### Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo al análisis conjunto de estudios clínicos controlados en terapia adyuvante con placebo en 1308 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 ( $\geq 10$  %) 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 ( $\geq 10$  %) 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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 <sup>(1)</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco <sup>(1)</sup>	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>(1,2)</sup>
Trastornos psiquiátricos		Depresión Estado de confusión Insomnio <sup>(1)</sup>	Agresividad Agitación <sup>(1)</sup> Estado de euforia <sup>(1)</sup> Trastornos psicóticos <sup>(1)</sup> Intento de suicidio <sup>(1)</sup> Pensamientos suicidas Alucinaciones <sup>(1)</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Dolor de cabeza	Crisis mioclónicas <sup>(3)</sup> Ataxia Trastornos del equilibrio Deterioro de la memoria Trastornos cognitivos Somnolencia Temblor Nistagmo Hipoestesia Disartria Trastorno de la atención Parestesia	Síncope <sup>(2)</sup> Alteraciones de la coordinación Disquinesia	Convulsiones
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Tinitus		
Trastornos cardiacos			Bloqueo auriculo-ventricular <sup>(1,2)</sup> Bradicardia <sup>(1,2)</sup> Fibrilación auricular <sup>(1,2)</sup> Flutter auricular <sup>(1,2)</sup>	Taquiarritmia ventricular <sup>(1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Vómitos Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Sequedad de		

		boca Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Resultados anormales en las pruebas de función hepática <sup>(2)</sup> Aumento de la enzima hepática (> 2 x LSN) <sup>(1)</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Rash <sup>(1)</sup>	Angioedema <sup>(1)</sup> Urticaria <sup>(1)</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteraciones de la marcha Astenia Fatiga Irritabilidad Sensación de embriaguez Dolor o molestia en el lugar de inyección <sup>(4)</sup> Irritación <sup>(4)</sup>	Eritema <sup>(4)</sup>	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceraciones en la piel Contusión		

<sup>(1)</sup> Reacciones adversas notificadas en experiencia poscomercialización.

<sup>(2)</sup> Ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>(3)</sup> Notificada en estudios en CTCGP.

<sup>(4)</sup> 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

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 ( $\geq 1/10$ ) en comparación con la población adulta ( $\geq 1/100$  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 ( $\geq 65$  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  $\geq 5$  %) 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **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 cardíaca, 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).

## **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 1200 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 en lacosamida, 57 pacientes en 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 ensayo 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 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 1308 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  $\leq$ 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) se demostró en un estudio clínico de 24 semanas, aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico con grupos paralelos. El estudio 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  $\geq 4$  a  $<12$  años y 16 pacientes del intervalo de edad de  $\geq 12$  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		
Cociente de riesgos	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 %).

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  $C_{max}$  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  $AUC_{norm}$ ). 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)*

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 1655 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 hepáticas 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 teratogénos pero si 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 teratogénico 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a temperaturas de hasta 25 °C 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 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Para las condiciones de conservación tras la dilución, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio incoloro tipo I moldeado, con cierre de goma de bromobutilo.  
Envases de 1 x 20 ml y 5 x 20 ml.

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.  
Lacosamida Accord 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 °C.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/026

EU/1/17/1230/027

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

Fecha de la primera autorización: 22 de noviembre de 2021

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO.**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
ESPAÑA

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Países Bajos

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited (Solo para Lacosamida solución inyectable)  
KW20A Kordin Industrial Park, Paola  
PLA 3000, Malta

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes Periódicos de Seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de Farmacovigilancia necesarias según lo acordado en el PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado

- A petición de la Agencia Europea del Medicamento
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja exterior**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de lacosamida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película  
56 x 1 comprimidos recubiertos con película

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/001  
EU/1/17/1230/002  
EU/1/17/1230/003  
EU/1/17/1230/004  
EU/1/17/1230/017  
EU/1/17/1230/018

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con identificador único incluido.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Etiqueta del blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja exterior**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lacosamida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película  
56 x 1 comprimidos recubiertos con película

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/005  
EU/1/17/1230/006  
EU/1/17/1230/007  
EU/1/17/1230/008  
EU/1/17/1230/019  
EU/1/17/1230/020

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 100 mg  
<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille> 56 x 1 y 14 x 1 comprimido recubierto con película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con identificador único incluido.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Etiqueta del blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja exterior**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lacosamida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película  
56 x 1 comprimidos recubiertos con película

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/009  
EU/1/17/1230/010  
EU/1/17/1230/011  
EU/1/17/1230/012  
EU/1/17/1230/021  
EU/1/17/1230/022

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con identificador único incluido.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Etiqueta del blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja exterior**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lacosamida.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
168 comprimidos recubiertos con película  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película  
56 x 1 comprimidos recubiertos con película

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/013  
EU/1/17/1230/014  
EU/1/17/1230/015  
EU/1/17/1230/016  
EU/1/17/1230/023  
EU/1/17/1230/024

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con identificador único incluido.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Etiqueta del blister**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO**

**Caja exterior – envase de inicio del tratamiento conteniendo 4 cajas de 14 comprimidos recubiertos con película**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 50 mg  
Lacosamida Accord 100 mg  
Lacosamida Accord 150 mg  
Lacosamida Accord 200 mg  
comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Lacosamida Accord 50 mg  
1 comprimido recubierto con película contiene 50 mg de lacosamida.  
Lacosamida Accord 100 mg  
1 comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lacosamida.  
Lacosamida Accord 150 mg  
1 comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lacosamida.  
Lacosamida Accord 200 mg  
1 comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lacosamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase de inicio del tratamiento  
Cada envase de 56 comprimidos recubiertos con película para un programa de tratamiento de 4 semanas contiene:  
14 comprimidos recubiertos con película de Lacosamida Accord 50 mg  
14 comprimidos recubiertos con película de Lacosamida Accord 100 mg  
14 comprimidos recubiertos con película de Lacosamida Accord 150 mg  
14 comprimidos recubiertos con película de Lacosamida Accord 200 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 50 mg  
Lacosamida Accord 100 mg  
Lacosamida Accord 150 mg  
Lacosamida Accord 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con identificador único incluido.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO**  
**Caja intermedia**  
**Caja de 14 comprimidos – semana 1**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 comprimido recubierto con película contiene 50 mg de lacosamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película.  
Semana 1

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

No procede

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS  
ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO SOLAMENTE**

**Etiqueta del blister – semana 1**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

Semana 1

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO SOLAMENTE**

**Caja intermedia**

**Caja de 14 comprimidos – semana 2**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lacosamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película.  
Semana 2

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

No procede

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO SOLAMENTE**

**Etiqueta del blister – semana 2**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

Semana 2

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO SOLAMENTE**

**Caja intermedia**

**Caja de 14 comprimidos – semana 3**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lacosamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película.  
Semana 3

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

No procede

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO SOLAMENTE**

**Etiqueta del blister – semana 3**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

Semana 3

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO SOLAMENTE**

**Caja intermedia**

**Caja de 14 comprimidos – semana 4**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lacosamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este medicamento contiene lecitina de soja.  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película.  
Semana 4

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lacosamida Accord 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA**

No procede

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS  
ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO**

**Etiqueta del blister – semana 4**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película  
lacosamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

Semana 4

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 10 mg/ml solución para perfusión  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene cloruro sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial x 20 ml solución para infusión  
5 vial x 20 ml solución para infusión

200 mg/20 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa  
Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Toda solución no utilizada debe desecharse.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1230/026  
EU/1/17/1230/027

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lacosamida Accord 10 mg/ml solución para perfusión  
lacosamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene cloruro sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

200 mg/20 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
**Vía IV**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el paciente

**Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película**

lacosamida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Lacosamida Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lacosamida Accord
3. Cómo tomar Lacosamida Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lacosamida Accord
6. Contenido del envase e información adicional

## 1. Qué es Lacosamida Accord y para qué se utiliza

### Qué es Lacosamida Accord

Lacosamida Accord contiene lacosamida, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “medicamentosantiepilépticos”. Estos medicamentos se utilizan para tratar la epilepsia.

- Se le ha prescrito este medicamento para reducir el número de crisis que padece.

### Para qué se utiliza Lacosamida Accord

- Lacosamida Accord se utiliza:
  - por sí solo y junto con otros antiepilépticos en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años para tratar un cierto tipo de epilepsia caracterizada por la aparición de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. En este tipo de epilepsia las crisis afectan sólo a un lado de su cerebro. Sin embargo, pueden entonces extenderse a zonas más grandes en ambos lados de su cerebro
  - junto con otros antiepilépticos en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años para tratar las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, con pérdida de conscienciaconocimiento) en pacientes con epilepsia generalizada idiopática (tipo de epilepsia que se cree que tiene un origen genético).

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lacosamida Accord

### No tome Lacosamida Accord

- si es alérgico a lacosamida, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro de si es alérgico, consúltelo con su médico.
- si es alérgico a los cacahuetes o la soja.
- si tiene un problema del latido del corazón llamado bloqueo AV de segundo o tercer grado.

No tome Lacosamida Accord si cualquiera de los anteriores es aplicable en su caso. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Lacosamida Accord si:

- tiene pensamientos de autolesión o suicidio. Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como lacosamida han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene este tipo de pensamientos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- tiene un problema de corazón que afecta al latido cardíaco y a menudo su pulso es especialmente lento, rápido o irregular (como un bloqueo AV, fibrilación auricular y flutter auricular)
- tiene una enfermedad cardíaca grave como insuficiencia cardíaca o ha tenido un infarto de miocardio.
- se mareo o se cae con frecuencia. Lacosamida Accord puede producir mareo, lo que podría aumentar el riesgo de lesiones accidentales o caídas. Esto significa que debe tener cuidado hasta que esté acostumbrado a los efectos de este medicamento.

Si cualquiera de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Si está tomando Lacosamida Accord, consulte a su médico si experimenta un nuevo tipo de crisis o un empeoramiento de las crisis existentes.

Si está tomando Lacosamida Accord y experimenta síntomas de latido cardíaco anormal (como latido cardíaco lento, rápido o irregular, palpitaciones, disnea (dificultad para respirar), sensación de mareo, desmayo), consulte con su médico inmediatamente (ver sección 4).

### **Niños**

Lacosamida Accord no está recomendado en niños menores de 2 años con epilepsia caracterizada por la aparición de crisis de inicio parcial ni en niños menores de 4 años con crisis tónico-clónicas generalizadas. Esto se debe a que todavía no se conoce si es eficaz y seguro para los niños de este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Lacosamida Accord**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que afectan al corazón, ya que Lacosamida Accord también puede afectar al corazón:

- medicamentos para tratar problemas cardiacos.
- medicamentos que puedan aumentar el “intervalo PR” en una prueba del corazón (ECG o electrocardiograma) como los medicamentos para la epilepsia o el dolor llamados carbamazepina, lamotriginao pregabalina.
- medicamentos usados para tratar ciertos tipos de arritmia o insuficiencia cardíaca.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Informe también a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que también pueden aumentar o disminuir el efecto de Lacosamida Accord en su organismo:

- Los medicamentos para las infecciones por hongos como fluconazol, itraconazol o ketoconazol
- Medicamentos para el VIH como ritonavir.
- Los medicamentos para las infecciones bacterianas como claritromicina o rifampicina.
- Una planta medicinal que se utiliza para tratar la ansiedad y la depresión leves llamada hierba de San Juan.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Lacosamida Accord.

### **Toma de Lacosamida Accord con alcohol**

Como medida de seguridad no tome Lacosamida Accord con alcohol.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben hablar del uso de anticonceptivos con el médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar Lacosamida Accord si está embarazada, ya que no se conocen los efectos de Lacosamida Accord sobre el embarazo y el feto.

No se recomienda amamantar a un bebé mientras toma lacosamida, porque lacosamida pasa a la leche materna. Pida consejo inmediatamente a su médico si está embarazada o planea quedarse embarazada. Su doctor le ayudará a decidir si debe tomar Lacosamida Accord o no.

No interrumpa el tratamiento sin hablar antes con su médico, ya que esto podría aumentar las convulsiones (crisis). Un empeoramiento de su enfermedad también puede dañar al feto.

### **Conducción y uso de máquinas**

No debe conducir, ir en bicicleta o usar cualquier herramienta o usar máquinas hasta que sepa si este medicamento le afecta. El motivo es que Lacosamida Accord puede producirle mareo o visión borrosa.

### **Lacosamida Accord contiene lecitina de soja.**

Si es alérgico a los cacahuetes o la soja no use este medicamento

## **3. Como tomar Lacosamida Accord**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Otra(s) forma(s) de este medicamento puede(n) ser más adecuada(s) para los niños; consulte a su médico o farmacéutico.

### **Toma de Lacosamida Accord**

- Tome Lacosamida Accord dos veces al día, con un intervalo de aproximadamente 12 horas.
- Intente tomarlo más o menos a la misma hora cada día.
- Tome el comprimido de Lacosamida Accord con un vaso de agua.
- Puede tomar Lacosamida Accord con las comidas o por separado.

Normalmente, comenzará tomando una dosis baja cada día y su médico aumentará la dosis lentamente a lo largo de varias semanas. Cuando alcance la dosis que funcione bien en su caso, llamada "dosis de mantenimiento", tomará la misma cantidad cada día. Lacosamida Accord se usa como tratamiento a largo plazo. Deberá continuar tomando Lacosamida Accord hasta que su médico le diga que lo interrumpa.

### **Qué cantidad tomar**

A continuación se enumeran las dosis normales recomendadas normales de Lacosamida Accord para diferentes grupos de edad y pesos. Su médico podrá prescribirle una dosis diferente si tiene problemas de riñón o de hígado.

### **Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más y adultos**

#### **Cuando tome Lacosamida Accord solo:**

La dosis de inicio habitual de inicio es de 50 mg dos veces al día.

Su doctor también puede prescribirle una dosis de inicio de 100 mg de Lacosamida Accord dos veces al día,

Su médico puede aumentar su dosis que toma dos veces al día en 50 mg cada semana, , hasta que alcance una dosis de mantenimiento entre 100 mg y 300 mg dos veces al día.

Cuando tome Lacosamida Accord con otros medicamentos antiepilépticos:

La dosis de inicio habitual es de 50 mg dos veces al día.

Su médico puede aumentar su dosis que toma dos veces al día en 50 mg cada semana hasta que alcance una dosis de mantenimiento entre 100 mg y 200 mg dos veces al día.

Si pesa 50 kg o más, su médico puede comenzar el tratamiento de Lacosamida Accord con una única dosis “de carga” de 200 mg. Entonces comenzaría a tomar la dosis continua de mantenimiento 12 horas más tarde.

### **Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg**

- *En el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial:* obsérvese que lacosamida no está recomendado para niños menores de 2 años.

- *En el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas:* obsérvese que lacosamida no está recomendado para niños menores de 4 años.

La dosis depende del peso corporal. Normalmente se comienza el tratamiento con el jarabe y solo se cambia a comprimidos si el paciente es capaz de tomarlos y de obtener la dosis correcta con comprimidos de diferentes concentraciones. El médico le prescribirá la forma farmacéutica que se ajuste mejor.

### **Si toma más Lacosamida Accord del que debe**

Si ha tomado más Lacosamida Accord del que debe, consulte con su médico inmediatamente. No intente conducir.

Puede experimentar:

- mareos,
  - sensación de mareo (náuseas) o mareo (vómitos);
- convulsiones (crisis), problemas del latido cardíaco como pulso lento, rápido o irregular, coma o bajada de la presión sanguínea con taquicardia y sudoración.

### **Si olvidó tomar Lacosamida Accord**

- Si ha olvidado tomar una dosis en las 6 horas siguientes a la dosis programada, tómela tan pronto como se acuerde.
- Si ha olvidado tomar una dosis después de las 6 horas siguientes a la dosis programada no tome la dosis olvidada, en su lugar, tome Lacosamida Accord la siguiente vez en la que normalmente lo tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Lacosamida Accord**

- No deje de tomar Lacosamida Accord sin decírselo a su médico, ya que epilepsia puede aparecer otra vez o puede empeorar.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento con Lacosamida Accord, le darán instrucciones

sobre cómo disminuir la dosis gradualmente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos en el sistema nervioso, como mareo, pueden ser mayores después de una única dosis de carga.

#### **Informe a su médico o farmacéutico si le ocurre alguno de los siguientes efectos:**

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de cabeza
- Sentirse mareado o enfermo (náuseas)
- Visión doble (diplopía)

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Sacudidas breves de un músculo o grupo de músculos (crisis mioclónicas);
- Dificultad para coordinar los movimientos o para andar;
- Problemas para mantener el equilibrio, agitación (temblor), hormigueo (parestesia) o espasmos musculares, caerse con facilidad y presentar moratones
- Problemas de memoria, dificultad para pensar o encontrar las palabras, confusión
- Movimientos rápidos e incontrolados de los ojos (nistagmo), visión borrosa
- Sensación de mareo (vértigo), sensación de embriaguez
- Estar mareado (vómitos), sequedad bucal, estreñimiento, indigestión, gas excesivo en el estómago o en el intestino, diarrea
- Disminución de la sensibilidad, dificultad para articular palabras, trastorno de la atención
- Ruido en los oídos como zumbido, pitido o silbido
  
- Irritabilidad, problemas para dormir, depresión
- Somnolencia, cansancio o debilidad (astenia)
- Picor, erupción

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, pulso irregular u otros cambios en la actividad eléctrica del corazón (trastorno de conducción);
- Sensación exagerada de bienestar, ver y/o escuchar cosas que no son reales
- Reacción alérgica a la toma del medicamento, habones
- Los análisis de sangre pueden mostrar anomalías de función hepática, daño hepático
- Pensamientos de autolesión o suicidio o intento de suicidio: informe a su médico inmediatamente
- Sentirse enfadado o agitado Pensamientos anormales y/o pérdida de la sensación de realidad
- Reacciones alérgicas graves, las cuales provocan hinchazón de la cara, garganta, manos, pies, tobillos o de las zonas bajas de las piernas.
- Desmayo
- Movimientos involuntarios anómalos (disquinesia).

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Latido cardíaco anormalmente rápido (taquiarritmia ventricular) Dolor de garganta, temperatura elevada y presentar infecciones con mayor frecuencia de lo normal. Los análisis de sangre pueden mostrar una disminución grave de una clase específica de glóbulos blancos

(agranulocitosis)

- Reacción cutánea grave, la cual puede incluir temperatura elevada y otros síntomas pseudogripales, sarpullido en la cara, sarpullido generalizado con inflamación ganglionar (ganglios linfáticos agrandados). Los análisis de sangre pueden mostrar, aumento de los niveles de enzimas hepáticas y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia)
- Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- Convulsiones

### Otros efectos adversos en niños

Los efectos adversos adicionales observados en niños fueron moqueo nasal (nasofaringitis), fiebre (pirexia), dolor de garganta (faringitis), comer menos de lo que es habitual (disminución del apetito), cambios de conducta, no actuar como lo hacen normalmente (conducta anormal) y falta de energía (letargo). La sensación de sueño (somnia) es un efecto secundario muy frecuente en los niños y puede afectar a más de 1 de cada 10 niños.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Lacosamida Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Lacosamida Accord

El principio activo es lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 50 mg contiene 50 mg de lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 100 mg contiene 100 mg de lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 150 mg contiene 150 mg de lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 200 mg contiene 200 mg de lacosamida.

Los demás componentes son:

*Núcleo del comprimido:* celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), sílice coloidal anhidra, crospovidona, estearato de magnesio.

*Recubrimiento:* poli (alcohol vinílico), polietilenglicol, talco, dióxido de titanio (E171), lecitina de soja y colorantes\*

\* Los colorantes son:

50 mg comprimidos: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), laca de aluminio índigo carmín (E132)

100 mg comprimidos: óxido de hierro amarillo (E172)

150 mg tablet: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172)

200 mg comprimidos: laca de aluminio índigo carmín (E132)

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Lacosamida Accord 50 mg son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rosado, de aproximadamente 10,3 x 4,8 mm, marcados con "L" en una cara y "50" en la otra.

Lacosamida Accord 100 mg son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo oscuro, de aproximadamente 13,0 x 6,0 mm, marcados con "L" en una cara y "100" en la otra.

Lacosamida Accord 150 mg son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color salmón, de aproximadamente 15,0 x 6,9 mm, marcados con "L" en una cara y "150" en la otra.

Lacosamida Accord 200 mg son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color azul, de aproximadamente 16,4 x 7,6 mm, marcados con "L" en una cara y "200" en la otra.

Lacosamida Accord está disponible en envases de 14, 56, 60 o 168 comprimidos recubiertos con película.

El envase de 14 x 1 o 56 x 1 comprimidos está disponible en blísters unidos precortados de PVC/PVDC sellados con una lámina de aluminio, todos los demás envases están disponibles en blísters estándar de PVC/PVDC sellados con una lámina de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

### **Responsable de la fabricación**

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Países Bajos

o

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, España

o

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

### **Fecha de la última revisión de este prospecto**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: Información para el paciente

**Lacosamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Lacosamida Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Lacosamida Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Lacosamida Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película**

lacosamida

**El envase de inicio del tratamiento solo es adecuado para adolescentes y niños que pesan 50 kg o más y adultos.**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Lacosamida Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lacosamida Accord
3. Cómo tomar Lacosamida Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lacosamida Accord
6. Contenido del envase e información adicional

## **1. Qué es Lacosamida Accord y para qué se utiliza**

### **Qué es Lacosamida Accord**

Lacosamida Accord contiene lacosamida, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “medicamentos antiepilépticos”. Estos medicamentos se utilizan para tratar la epilepsia.

- Se le ha prescrito este medicamento para reducir el número de las crisis (convulsiones) que padece.

### **Para qué se utiliza Lacosamida Accord**

- .
- Lacosamida Accord se utiliza:
  - por sí solo y junto con otros antiepilépticos en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad para tratar un cierto tipo de epilepsia caracterizada por la aparición de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. En este tipo de epilepsia las crisis afectan sólo a un lado de su cerebro. Sin embargo, pueden entonces extenderse a zonas más grandes en ambos lados de su cerebro.
  - junto con otros antiepilépticos en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años de edad para tratar las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, con pérdida del conocimiento) en pacientes con epilepsia generalizada idiopática (tipo de epilepsia que se cree que tiene un origen genético).

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lacosamida Accord**

### **No tome Lacosamida Accord**

- si es alérgico a lacosamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos

en la sección 6). Si no está seguro de si es alérgico, consúltelo con su médico.

- si es alérgico a los cacahuets o la soja
- si tiene un problema del latido del corazón llamado bloqueo AV de segundo o tercer grado.

No tome Lacosamida Accord si cualquiera de los anteriores es aplicable en su caso. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Lacosamida Accord si:

- tiene pensamientos de autolesión o suicidio. Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como lacosamida ha tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene este tipo de pensamientos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- tiene un problema de corazón que afecta al latido cardíaco y a menudo su pulso es especialmente lento, rápido o irregular (como un bloqueo AV, fibrilación auricular o flutter auricular)
- tiene una enfermedad cardíaca grave como insuficiencia cardíaca o ha tenido un infarto de miocardio. se mareo o se cae a menudo. Lacosamida Accord puede producir mareo, lo que puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales o caídas. Esto significa que debe tener cuidado hasta que esté acostumbrado a los efectos de este medicamento.

Si cualquiera de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Si está tomando Lacosamida Accord, consulte a su médico si experimenta un nuevo tipo de crisis o un empeoramiento de las crisis existentes.

Si está tomando Lacosamida Accord y experimenta síntomas de latido cardíaco anormal (como latido cardíaco lento, rápido o irregular, palpitaciones, disnea (dificultad para respirar), sensación de mareo, desmayo), consulte con su médico inmediatamente (ver sección 4).

### **Niños**

Lacosamida no está recomendado en niños menores de 2 años con epilepsia caracterizada por la aparición de crisis de inicio parcial y no se recomienda para niños menores de 4 años con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Esto se debe a que todavía no se conoce si es eficaz y seguro para los niños de este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Lacosamida Accord**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que afectan al corazón, ya que Lacosamida Accord también puede afectar al corazón.

- medicamentos para tratar problemas cardiacos
- medicamentos que puedan aumentar el “intervalo PR” en una prueba del corazón ECG o electrocardiogramas como los medicamentos para la epilepsia o el dolor llamados carbamazepina, lamotrigina o pregabalina
- medicamentos usados para tratar ciertos tipos de arritmia o insuficiencia cardíaca.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro), hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Lacosamida Accord.

Informe también a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que también pueden aumentar o disminuir el efecto de Lacosamida Accord en su organismo.

- Los medicamentos para las infecciones por hongos como fluconazol, itraconazol o ketoconazol
- medicamentos para el VIH como ritonavir
- los medicamentos para las infecciones bacterianas como claritromicina o rifampicina
- una planta medicinal que se utiliza para tratar la ansiedad y la depresión leves llamada la hierba de San Juan.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Lacosamida Accord.

### **Toma de Lacosamida Accord con alcohol**

Como medida de seguridad no tome Lacosamida Accord con alcohol.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben hablar del uso de anticonceptivos con el médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar Lacosamida Accord si está embarazada, ya que no se conocen los efectos de Lacosamida Accord sobre el embarazo y el feto.

No se recomienda amamantar a un bebé mientras toma lacosamida, porque lacosamida pasa a la leche materna. Pida consejo inmediatamente a su médico si estás embarazada o planea quedarse embarazada. Su doctor le ayudará a decidir si debe tomar Lacosamida Accord o no..

No interrumpa el tratamiento sin hablar antes con su médico, ya que esto podría aumentar las crisis. Un empeoramiento de su enfermedad también puede dañar al feto.

### **Conducción y uso de máquinas**

No debe conducir, ir en bicicleta o usar cualquier herramienta o máquinas hasta que sepa si este medicamento le afecta. El motivo es que Lacosamida Accord puede producir mareo o visión borrosa.

### **Lacosamida Accord contiene lecitina de soja.**

Si es alérgico a los cacahuetes o la soja, no use este medicamento

## **3. Como tomar Lacosamida Accord**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Otra(s) forma(s) de este medicamento puede(n) ser más adecuada(s) para los niños; consulte a su médico o farmacéutico.

### **Toma de Lacosamida Accord**

- Tome Lacosamida Accord dos veces al día, con un intervalo de aproximadamente 12 horas.
- Intente tomarlo más o menos a la misma hora cada día.
- Tome el comprimido de Lacosamida Accord con un vaso de agua.
- Puede tomar Lacosamida con o sin alimentos

Normalmente, comenzará tomando una dosis baja cada día y su médico aumentará la dosis lentamente a lo largo de varias semanas. Cuando alcance la dosis que funcione bien en su caso, lo que se llama “dosis de mantenimiento”, tomará la misma cantidad cada día. Lacosamida Accord se usa como tratamiento a largo plazo.

Debe continuar tomando Lacosamida Accord hasta que su médico le diga que lo interrumpa.

### **Qué cantidad tomar**

A continuación se enumeran las dosis normales recomendadas de Lacosamida Accord para diferentes grupos de edad y pesos. Su médico podría prescribirle una dosis diferente si tiene problemas de riñón o de hígado.

### **Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más y adultos solo**

#### Cuando tome Lacosamida Accord solo:

La dosis de inicio habitual es de 50 mg dos veces al día.

Su médico también puede prescribirle una dosis de inicio de 100 mg de Lacosamida Accord dos veces al día.

Su médico puede aumentar la dosis que toma dos veces al día en 50 mg cada semana, hasta que alcance una dosis de mantenimiento entre 100 mg y 300 mg dos veces al día.

Cuando tome Lacosamida Accord con otros medicamentos antiepilépticos

Inicio del tratamiento (las primeras 4 semanas)

Este envase (envase de inicio del tratamiento) se utiliza cuando empieza el tratamiento con Lacosamida Accord.

El envase contiene 4 envases diferentes para las 4 primeras semanas de tratamiento, un envase para cada semana. Cada envase contiene 14 comprimidos, correspondientes a 2 comprimidos al día durante 7 días.

Cada envase contiene una concentración diferente de Lacosamida Accord, de forma que irá aumentando su dosis gradualmente.

Iniciará su tratamiento con una dosis baja de Lacosamida Accord, normalmente 50 mg dos veces al día, y la aumentará semana a semana. La dosis habitual que se puede tomar al día para cada una de las primeras 4 semanas de tratamiento se muestra en la siguiente tabla. Su médico le dirá si necesita los 4 envases.

*Tabla: Inicio del tratamiento (las primeras 4 semanas)*

<b>Semana</b>	<b>Envase que debe utilizar</b>	<b>Primera dosis (por la mañana)</b>	<b>Segunda dosis (por la noche)</b>	<b>Dosis diaria TOTAL</b>
<b>Semana 1</b>	Envase marcado con "Semana 1"	50 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 50 mg)	50 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 50 mg)	100 mg
<b>Semana 2</b>	Envase marcado con "Semana 2"	100 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 100 mg)	100 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 100 mg)	200 mg
<b>Semana 3</b>	Envase marcado con "Semana 3"	150 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 150 mg)	150 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 150 mg)	300 mg
<b>Semana 4</b>	Envase marcado con "Semana 4"	200 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 200 mg)	200 mg (1 comprimido de Lacosamida Accord 200 mg)	400 mg

Tratamiento de mantenimiento (tras las primeras 4 semanas)

Tras las primeras 4 semanas de tratamiento, su médico puede ajustarle la dosis con la que continuará su tratamiento a largo plazo. Esta dosis se llama dosis de mantenimiento y dependerá de cómo responda a Lacosamida Accord. Para la mayoría de los pacientes la dosis de mantenimiento está entre 200 y 400 mg al día.

### **Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg**

El envase de inicio del tratamiento no es adecuado para adolescentes y niños que pesan menos de 50 kg.

### **Si toma más Lacosamida Accord del que debe**

Si ha tomado más Lacosamida Accord del que debe, consulte con su médico inmediatamente. No intente conducir.

Puede experimentar:

- Mareos
- sensación de mareo(nauseas) o mareo (vomitos)
- convulsiones (crisis), problemas del latido cardíaco, como pulso lento, rápido o irregular. coma o bajada de la presión sanguínea con taquicardia y sudoración.

### **Si olvidó tomar Lacosamida Accord**

- Si ha olvidado una dosis en las 6 horas siguientes a la dosis programada,tómela en cuanto se acuerde.
- Si ha olvidado tomar una dosis después de las 6 horas siguientes a la dosis programada, no tome la dosis olvidada, en su lugar, tome Lacosamida Accord la siguiente vez en la que normalmente lo tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Lacosamida Accord**

- No deje de tomar Lacosamida Accord sin decírselo a su médico, ya que la epilepsia puede aparecer otra vez o puede empeorar.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento con Lacosamida Accord, le darán instrucciones sobre cómo disminuir la dosis paso a paso.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Informe a su médico o farmacéutico si le ocurre alguno de los siguientes efectos:**

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de cabeza
- Sentirse mareado o enfermo (náuseas)
- Visión doble (diplopía)

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Sacudidas breves de un músculo o grupo de músculos (crisis mioclónicas);
- Dificultad para coordinar los movimientos o para andar;
- Problemas para mantener el equilibrio, , hormigueo (parestesia) o espasmos musculares, caerse fácilmente y presentar moratones;
- Problemas de memoria, para pensar o encontrar las palabras, confusión;
- Movimientos rápidos e incontrolados de los ojos (nistagmo), visión borrosa
- Sensación de mareo (vértigo), sensación de embriaguez
- Estar mareado (vómitos), sequedad bucal, estreñimiento, indigestión, gas excesivo en el estómago o en el intestino, diarrea
- Disminución de la sensibilidad, dificultad para articular las palabras, alteración de la atención;
- Ruido en un oído como un zumbido, pitido o silbido;
- Irritabilidad, problemas para dormir, depresión;
- Somnolencia, cansancio o debilidad (astenia)
- Picor, erupción

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, pulso irregular u otros cambios en la actividad eléctrica del corazón (trastorno de conducción);
- Sensación exagerada de bienestar, ver y/o escuchar cosas que no son reales;
- Reacción alérgica a la toma del medicamento, habones
- Los análisis de sangre pueden mostrar anomalías en las pruebas de función hepática, daño hepático
- Pensamientos de autolesión o suicidio o intento de suicidio: informe a su médico inmediatamente.
- Sentirse enfadado o agitado
- Pensamientos anormales y/o pérdida de la sensación de realidad
- Reacciones alérgicas graves, las cuales provocan hinchazón de la cara, garganta, mano, pies, tobillos o de las zonas bajas de las piernas.
- Desmayo
- Movimientos involuntarios anómalos (disquinesia).

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Latido cardíaco anormalmente rápido (taquiarritmia ventricular) Dolor de garganta, temperatura elevada y presentar infecciones con mayor frecuencia de lo normal. Los análisis de sangre pueden mostrar una disminución grave de una clase específica de glóbulos blancos (agranulocitosis)
- Reacción cutánea grave, la cual puede incluir temperatura elevada y otros síntomas pseudogripales, sarpullido en la cara, sarpullido generalizado con inflamación ganglionar (ganglios linfáticos agrandados). Los análisis de sangre pueden mostrar temperatura alta, aumento de los niveles de enzimas hepáticas y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia)
- Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- Convulsiones

#### Otros efectos adversos en niños

**Los efectos adversos adicionales observados en niños fueron fiebre (pirexia), moqueo nasal (nasofaringitis), dolor de garganta (faringitis), comer menos de lo que es habitual (disminución del apetito), cambios de conducta, no actuar como lo hacen normalmente (conducta anormal) y falta de energía (letargo). La sensación de sueño (somnia) es un efecto secundario muy frecuente en los niños y puede afectar a más de 1 de cada 10 niños.**

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Lacosamida Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo

deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lacosamida Accord**

El principio activo es lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 50 mg contiene 50 mg de lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 100 mg contiene 100 mg de lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 150 mg contiene 150 mg de lacosamida.

Cada comprimido de Lacosamida Accord 200 mg contiene 200 mg de lacosamida.

Los demás componentes son:

*Núcleo del comprimido:* celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), sílice coloidal anhidra, crospovidona, estearato de magnesio.

*Recubrimiento:* poli (alcohol vinílico), polietilenglicol, talco, dióxido de titanio (E171), lecitina de soja y colorantes\*

\* Los colorantes son:

50 mg comprimidos: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), laca de aluminio índigo carmín (E132)

100 mg comprimidos: óxido de hierro amarillo (E172)

150 mg tablet: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172)

200 mg comprimidos: laca de aluminio índigo carmín (E132)

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Lacosamida Accord 50 mg son comprimidos recubiertos con película ovalados, de color rosado, de aproximadamente 10,3 x 4,8 mm, marcados con "L" en una cara y "50" en la otra.

Lacosamida Accord 100 mg son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo oscuro, de aproximadamente 13,0 x 6,0 mm, marcados con "L" en una cara y "100" en la otra.

Lacosamida Accord 150 mg son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color salmón, de aproximadamente 15,0 x 6,9 mm, marcados con "L" en una cara y "150" en la otra.

Lacosamida Accord 200 mg son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color azul, de aproximadamente 16,4 x 7,6 mm, marcados con "L" en una cara y "200" en la otra.

El envase de inicio del tratamiento contiene 56 comprimidos recubiertos con película en 4 envases:

- el envase marcado con "Semana 1" contiene 14 comprimidos de 50 mg,
- el envase marcado con "Semana 2" contiene 14 comprimidos de 100 mg,
- el envase marcado con "Semana 3" contiene 14 comprimidos de 150 mg,
- el envase marcado con "Semana 4" contiene 14 comprimidos de 200 mg.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

España

### **Responsable de la fabricación**

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Países Bajos

o

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, España

o

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Lacosamida Accord 10 mg/ml solución para perfusión** lacosamida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Lacosamida Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lacosamida Accord
3. Cómo usar Lacosamida Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lacosamida Accord
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Lacosamida Accord y para qué se utiliza**

##### **Qué es Lacosamida Accord**

Lacosamida Accord contiene lacosamida, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “medicamentos antiepilépticos”. Estos medicamentos se utilizan para tratar la epilepsia.

- Se le ha prescrito este medicamento para reducir el número de crisis que padece.

##### **Para qué se utiliza Lacosamida Accord**

- Lacosamida Accord se utiliza:
  - por sí solo y junto con otros antiepilépticos en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad para tratar un cierto tipo de epilepsia caracterizada por la aparición de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. En este tipo de epilepsia las crisis afectan sólo a un lado de su cerebro. Sin embargo, pueden entonces extenderse a zonas más grandes en ambos lados de su cerebro;
  - junto con otros antiepilépticos en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años de edad para tratar las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, con pérdida del conocimiento) en pacientes con epilepsia generalizada idiopática (tipo de epilepsia que se cree que tiene un origen genético).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lacosamida Accord**

##### **No use Lacosamida Accord**

- si es alérgico a lacosamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro de si es alérgico, consúltelo con su médico.
- si tiene un cierto tipo de problema del latido del corazón llamado bloqueo AV de segundo o tercer grado.

No use Lacosamida Accord si cualquiera de los anteriores es aplicable en su caso. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar este medicamento.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Lacosamida Accord si:

- tiene pensamientos de autolesión o suicidio. Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como lacosamida han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si

en cualquier momento tiene este tipo de pensamientos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

- tiene un problema de corazón que afecta al latido cardíaco y a menudo su pulso es especialmente lento, rápido o irregular (como un bloqueo AV, fibrilación auricular o flutter auricular)
- tiene una enfermedad cardíaca grave como insuficiencia cardíaca o ha tenido un infarto de miocardio.
- Se mareo o se cae a menudo. Lacosamida Accord puede producir mareo, lo que podría aumentar el riesgo de lesiones accidentales o caídas. Esto significa que debe tener cuidado hasta que esté acostumbrado a los efectos de este medicamento.

Si cualquiera de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes empezar a usar Lacosamida Accord.

Si está tomando Lacosamida Accord, consulte a su médico si experimenta un nuevo tipo de crisis o un empeoramiento de las crisis existentes.

Si está tomando Lacosamida Accord y experimenta síntomas de latido cardíaco anormal (como latido cardíaco lento, rápido o irregular, palpitaciones, disnea (dificultad para respirar), sensación de mareo, desmayo), consulte con su médico inmediatamente (ver sección 4).

### **Niños**

Lacosamida Accord no está recomendado en niños menores de 2 años con epilepsia caracterizada por la aparición de crisis de inicio parcial y no se recomienda para niños menores de 4 años con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Esto se debe a que todavía no se conoce si es eficaz y seguro para los niños de este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Lacosamida Accord**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que afectan al corazón, ya que lacosamida también puede afectar al corazón:

- medicamentos para tratar problemas cardiacos;
- medicamentos que pueden aumentar el “intervalo PR” en una prueba del corazón (ECG o electrocardiograma) como los medicamentos para la epilepsia o el dolor llamados carbamazepina, lamotrigina y pregabalina;
- medicamentos usados para tratar ciertos tipos de arritmia o insuficiencia cardíaca.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes empezar a usar Lacosamida Accord.

Informe también a su médico o farmacéutico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos, ya que también pueden aumentar o disminuir el efecto de Lacosamida Accord en su organismo:

- los medicamentos para las infecciones por hongos como fluconazol, itraconazol y ketoconazol;
- un medicamento para el VIH como ritonavir
- los medicamentos para las infecciones bacterianas como claritromicina y rifampicina;
- una planta medicinal que se utiliza para tratar la ansiedad y la depresión leves llamada la hierba de San Juan.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes empezar a usar Lacosamida Accord.

### **Lacosamida Accord y alcohol**

Como medida de seguridad no utilice Lacosamida Accord con alcohol.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben hablar del uso de anticonceptivos con el médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de

quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No se recomienda tomar Lacosamida Accord si está embarazada, ya que no se conocen los efectos de Lacosamida Accord sobre el embarazo y el feto. No se recomienda amamantar a un bebé mientras toma lacosamida, porque lacosamida pasa a la leche materna.

Pida consejo inmediatamente a su médico si está embarazada o planea quedarse embarazada. Le ayudará a decidir si debe tomar Lacosamida Accord o no.

No interrumpa el tratamiento sin hablar antes con su médico, ya que esto podría aumentar las convulsiones (crisis). Un empeoramiento de su enfermedad también puede dañar al feto.

### **Conducción y uso de máquinas**

No debe conducir, ir en bicicleta o usar máquinas hasta que sepa si este medicamento le afecta. El motivo es que Lacosamida Accord puede producirle mareo o visión borrosa.

### **Lacosamida Accord contiene sodio**

Este medicamento contiene 6 mmol (o 60 mg) de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 3 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe tenerlo en cuenta si está bajo una dieta de sodio controlado.

## **3. Cómo usar Lacosamida Accord**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Uso de Lacosamida Accord**

- El tratamiento con Lacosamida Accord puede iniciarse:
  - tomando el medicamento por boca o bien
  - administrado en forma de perfusión intravenosa (lo que a veces se denomina infusión IV) con la que el médico o la enfermera le administra el medicamento en una vena. La administración dura de 15 a 60 minutos.
- La infusión IV normalmente se utiliza durante un periodo corto de tiempo, cuando el medicamento no se puede tomar por boca.
- Su médico decidirá durante cuantos días se le administrarán infusiones. Se tiene experiencia de la administración de infusiones de Lacosamida Accord dos veces al día durante hasta 5 días. Para un tratamiento a más largo plazo están disponibles Lacosamida Accord comprimidos y jarabe.

Cuando cambie la infusión para comenzar a tomar el medicamento por boca o viceversa, la cantidad total que tomará al día y la frecuencia de la toma seguirán siendo las mismas.

- Utilice Lacosamida Accord dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche.
- Intente utilizarlo más o menos a la misma hora cada día.

### **Qué cantidad usar**

A continuación se enumeran las dosis normales recomendadas de Lacosamida Accord para diferentes grupos de edad y pesos. Su médico podría prescribirle una dosis diferente si tiene problemas de riñón o de hígado.

### **Adolescentes y niños que pesan 50 kg o más y adultos**

#### Cuando use Lacosamida Accord solo:

La dosis de inicio habitual es de 50 mg dos veces al día.

El tratamiento con Lacosamida Accord también puede comenzar con una dosis de 100 mg de Lacosamida Accord dos veces al día.

Su médico puede incrementar la dosis que toma dos veces al día en 50 mg cada semana, hasta que alcance una dosis de mantenimiento entre 100 mg y 300 mg dos veces al día.

Cuando use Lacosamida Accord con otros medicamentos antiepilépticos:

La dosis de inicio habitual es de 50 mg dos veces al día.

Su médico puede incrementar la dosis que toma dos veces al día en 50 mg cada semana, hasta que alcance una dosis de mantenimiento entre 100 mg y 200 mg dos veces al día.

Si pesa 50 kg o más, su médico puede decidir comenzar el tratamiento de Lacosamida Accord con una única dosis “de carga” de 200 mg. Luego comenzará a tomar su dosis de mantenimiento continuada 12 horas más tarde

**Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg**

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial: obsérvese que lacosamida no está recomendado para niños menores de 2 años.

- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas: obsérvese que lacosamida no está recomendado para niños menores de 4 años.

Cuando use Lacosamida Accord solo

Su médico decidirá la dosis de Lacosamida Accord de acuerdo a su peso corporal.

La dosis de inicio habitual es de 1 mg (0,1 ml) por kilogramo (kg), dos veces al día.

Su médico puede incrementar la dosis que toma dos veces al día en 1 mg (0,1 ml) por cada kg de peso corporal, cada semana, hasta que alcance la dosis de mantenimiento. A continuación se muestran las tablas de dosificación que incluyen la dosis máxima recomendada:

Estas dosis son meramente informativas. Su médico calculará cuál es la dosis correcta para usted:

**A usar dos veces al día, para niños a partir de 2 años de edad que pesan de 10 kg a menos de 40 kg**

Peso	Semana 1 Dosis de inicio: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 0,5 ml/kg	Semana 6 Dosis máxima recomendada: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml	12 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml	15 ml	18 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml	17,5 ml	21 ml

**A usar dos veces al día, para adolescentes y niños que pesan de 40 kg a menos de 50 kg:**

Peso	Semana 1 Dosis de inicio: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 Dosis máxima recomendada: 0,5 ml/kg
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml	20 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml	22,5 ml

Cuando use Lacosamida Accord con otros medicamentos antiepilépticos

Su médico decidirá la dosis de Lacosamida Accord de acuerdo a su peso corporal.

Para niños y adolescentes que pesan des 10 kg a menos de 50 kg, la dosis inicial habitual es de 1 mg (0,1 ml), por cada kilogramo (kg) de peso corporal, dos veces al día.

Su médico puede incrementar la dosis que toma dos veces al día en 1 mg (0,1 ml) por cada kg de peso corporal, cada semana, hasta que alcance la dosis de mantenimiento. A continuación se muestran la tabla de dosificación que incluyen la dosis máxima recomendada.

Estas dosis son meramente informativas. Su médico calculará cuál es la dosis correcta para usted:

**A usar dos veces al día, para niños a partir de 2 años de edad que pesan de 10 kg a menos de 20 kg**

Peso	Semana 1 Dosis de inicio: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 0,5 ml/kg	Semana 6 Dosis máxima recomendada: 0,6 ml/kg
10 kg	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml
15 kg	1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

**A usar dos veces al día, para adolescentes y niños que pesan de 20 kg a menos de 30 kg:**

Peso	Semana 1 Dosis de inicio: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 0,4 ml/kg	Semana 5 Dosis máxima recomendada: 0,5 ml/kg
20 kg	2 ml	4 ml	6 ml	8 ml	10 ml
25 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml	12,5 ml

**A usar dos veces al día, para adolescentes y niños que pesan de 30 kg a menos de 50 kg**

Peso	Semana 1 Dosis de inicio: 0,1 ml/kg	Semana 2 0,2 ml/kg	Semana 3 0,3 ml/kg	Semana 4 Dosis máxima recomendada: 0,4 ml/kg
30 kg	3 ml	6 ml	9 ml	12 ml
35 kg	3,5 ml	7 ml	10,5 ml	14 ml
40 kg	4 ml	8 ml	12 ml	16 ml
45 kg	4,5 ml	9 ml	13,5 ml	18 ml

#### **Si interrumpe el tratamiento con Lacosamida Accord**

Si su médico decide interrumpir su tratamiento con Lacosamida Accord, le disminuirán la dosis paso a paso. Esto es para evitar que la epilepsia aparezca otra vez o empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos en el sistema nervioso, como mareo, pueden ser mayores después de una única dosis “de carga”.

**Informe a su médico o farmacéutico si le ocurre alguno de los siguientes efectos:**

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de cabeza;
- Sentirse mareado o enfermo (náuseas);
- Visión doble (diplopía).

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Sacudidas breves de un músculo o grupo de músculos (crisis mioclónicas);
- Dificultad para coordinar los movimientos o para andar;
- Problemas para mantener el equilibrio, agitación (temblor), hormigueo (parestesia) o espasmos musculares, caerse con facilidad y presentar moratones;
- Problemas de memoria, dificultad para pensar o encontrar las palabras, confusión;

- Movimientos rápidos e incontrolados de los ojos (nistagmo), visión borrosa;
- Sensación de mareo (vértigo), sensación de embriaguez;
- Estar mareado (vómitos), sequedad bucal, estreñimiento, indigestión, gas excesivo en el estómago o en el intestino, diarrea;
- Disminución de la sensibilidad, dificultad para articular palabras, trastorno de la atención;
- Ruido en los oídos como zumbido o silbido;
- Irritabilidad, problemas para dormir, depresión;
- Somnolencia, cansancio o debilidad (astenia);
- Picor, erupción.

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, pulso irregular u otros cambios en la actividad eléctrica del corazón (trastorno de conducción);
- Sensación exagerada de bienestar, ver y/o escuchar cosas que no son reales;
- Reacción alérgica a la toma del medicamento, habones;
- Los análisis de sangre pueden mostrar anomalías de la función hepática, daño hepático;
- Pensamientos de autolesión o suicidio o intento de suicidio: informe a su médico inmediatamente;
- Sentirse enfadado o agitado;
- Pensamientos anormales y/o pérdida de la sensación de realidad;
- Reacciones alérgicas graves, las cuales provocan hinchazón de la cara, garganta, manos, pies, tobillos o de las zonas bajas de las piernas;
- Desmayo.
- Movimientos involuntarios anómalos (disquinesia).

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Latido cardíaco anormalmente rápido (taquiarritmia ventricular);
- Dolor de garganta, temperatura elevada y presentar infecciones con mayor frecuencia de lo normal. Los análisis de sangre pueden mostrar una disminución grave de una clase específica de glóbulos blancos (agranulocitosis);
- Reacción cutánea grave, la cual puede incluir temperatura elevada y otros síntomas pseudogripales, sarpullido en la cara, sarpullido generalizado con inflamación ganglionar (ganglios linfáticos agrandados). Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de los niveles de enzimas hepáticas y de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia);
- Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30 % de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica);
- Convulsiones.

#### **Otros efectos adversos de la administración intravenosa**

Se pueden producir reacciones adversas locales.

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Dolor o malestar en el lugar de la inyección o irritación.

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Enrojecimiento en el lugar de la inyección.

#### **Otros efectos adversos en niños**

Los efectos adversos adicionales observados en niños fueron fiebre (pirexia), moqueo nasal (nasofaringitis), dolor de garganta (faringitis), comer menos de lo que es habitual (disminución del apetito), cambios de conducta, no actuar como lo hacen normalmente (conducta anormal) y falta de energía (letargo). La sensación de sueño (somnolencia) es un efecto secundario muy frecuente en los niños y puede afectar a más de 1 de cada 10 niños.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Lacosamida Accord**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Cada vial de Lacosamida Accord solución para perfusión debe utilizarse una sola vez (un solo uso). La solución no utilizada debe desecharse.

Sólo deben utilizarse las soluciones claras, libres de partículas y sin cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lacosamida Accord**

- El principio activo es lacosamida.  
1 ml de Lacosamida Accord solución para perfusión contiene 10 mg de lacosamida.  
1 vial contiene 20 ml de Lacosamida Accord solución para perfusión, equivalente a 200 mg de lacosamida.
- Los demás componentes son: cloruro de sodio, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Lacosamida Accord 10 mg/ml solución para perfusión es una solución transparente, incolora, libre de partículas.

Lacosamida Accord solución para perfusión está disponible en envases con 1 vial y 5 viales. Cada vial contiene 20 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
España

### **Responsable de la fabricación**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Ul. Lutomierska 50,  
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park, Paola  
PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Países Bajos

Laboratori Fundació DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
08040 Barcelona, España

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}.

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Cada vial de Lacosamida Accord solución para perfusión debe usarse sólo una vez (un solo uso). La solución no utilizada debe desecharse (ver sección 3).

Lacosamida Accord solución para perfusión se puede administrar sin dilución adicional, o se puede diluir con las siguientes soluciones: cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), glucosa 50 mg/ml (5 %) o solución Ringer Lactato.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas a una temperatura de entre 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones controladas y asépticas validadas.

La estabilidad en uso química y física ha sido demostrada durante 24 horas a temperaturas de hasta 25 °C para medicamentos mezclados con estos diluyentes y almacenados en vidrio o bolsas de PVC.