

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacosamida Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lacosamida Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lacosamida Grindeks 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lacosamida Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de lacosamida.

Lacosamida Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lacosamida.

Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lacosamida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 150 mg contiene 0,022 mg de laca de aluminio Amarillo anaranjado S (E-110).

Lacosamida Grindeks 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lacosamida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lacosamida Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color de rosa pálido a rosa claro, con la marca «50» grabada en una cara. Tamaño del comprimido: aproximadamente 10,5 × 4,9 mm.

Lacosamida Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color amarillo, con la marca «100» grabada en una cara. Tamaño del comprimido: aproximadamente 13,3 × 6,2 mm.

Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color rosa, con la marca «150» grabada en una cara. Tamaño del comprimido: aproximadamente 15,4 × 7,1 mm.

Lacosamida Grindeks 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película, ovalado, biconvexo, de color de azul claro a azul, con la marca «200» grabada en una cara. Tamaño del comprimido: aproximadamente 16,8 × 7,8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lacosamida Grindeks está indicado en monoterapia en el tratamiento de crisis parciales, acompañadas o no de una generalización secundaria, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad que presenten epilepsia.

Lacosamida Grindeks está indicado como tratamiento complementario

- de crisis parciales, acompañadas o no de una generalización secundaria, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad que presenten epilepsia.
- de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos, adolescentes y niños a partir de los 4 años de edad que sufran una epilepsia generalizada idiopática.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El facultativo médico debe prescribir la formulación y la concentración más adecuada en función del peso y la dosis.

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

La lacosamida se debe tomar dos veces al día, con aproximadamente 12 horas de diferencia entre las dos tomas.

Si se omite una dosis, se debe indicar al paciente que tome la dosis omitida de inmediato y, a partir de entonces, que tome la siguiente dosis de lacosamida a la hora habitual programada. Si el paciente se da cuenta de la dosis omitida en el plazo de 6 horas previas a la siguiente dosis, se le debe indicar que espere a tomar la dosis siguiente de lacosamida a la hora habitual programada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble.

<u>Adolescentes y niños con un peso igual o superior a 50 kg y adultos</u>		
Dosis de inicio	Ajuste posológico (aumentogradual)	Dosis máxima recomendada
Monoterapia: 50 mg dos veces al día (100 mg/día) o 100 mg dos veces al día (200 mg/día) Tratamiento concomitante: 50 mg dos veces al día (100 mg/día)	50 mg dos veces al día (100 mg/día) a intervalos semanales	Monoterapia: hasta un máximo de 300 mg dos veces al día (600 mg/día) Tratamiento concomitante: hasta un máximo de 200 mg dos veces al día (400 mg/día)
Pauta posológica inicial alternativa* (si procede): Dosis única de carga de 200 mg, seguida de 100 mg dos veces al día (200 mg/día)		
* Se puede iniciar una dosis de carga en pacientes que se encuentren en una situación en la que el médico determine que esté garantizada la obtención rápida de la concentración plasmática en estado de equilibrio y el efecto terapéutico. Se debe administrar bajo supervisión médica, teniendo en cuenta el posible aumento de la incidencia de arritmias cardíacas graves y reacciones adversas del sistema nervioso central (ver sección 4.8).		

No se ha estudiado la administración de una dosis de carga en trastornos agudos, como el estado epiléptico.

<u>Niños a partir de los 2 años de edad y adolescentes con un peso inferior a 50 kg*</u>		
Dosis de inicio	Ajuste (en aumentos graduales)	Dosis máxima recomendada
Monoterapia y tratamiento concomitant: 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día)	1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) a intervalos semanales	Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - hasta un máximo de 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes con un peso de ≥ 10 kg a < 40 kg - hasta un máximo de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes con un peso de ≥ 40 kg a < 50 kg
		Tratamiento concomitant: <ul style="list-style-type: none"> - hasta un máximo de 6 mg/kg dos veces al día (12 mg/kg/día) en pacientes con un peso de ≥ 10 kg a < 20 kg - hasta un máximo de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día) en pacientes con un peso de ≥ 20 kg a < 30 kg - hasta un máximo de 4 mg/kg dos veces al día (8 mg/kg/día) en pacientes con un peso de ≥ 30 kg a < 50 kg
* En el caso de los niños con un peso inferior a 50 kg, deben iniciar el tratamiento preferentemente con lacosamida 10 mg/ml jarabe.		

Adolescentes y niños con un peso igual o superior a 50 kg y adultos

Monoterapia (en el tratamiento de 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, hasta una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día (200 mg/día).

También puede iniciarse el tratamiento con lacosamida con la dosis de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) a criterio de la evaluación por parte de facultativo médico de la necesidad de la reducción de la 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 el caso de los pacientes que hayan alcanzado una dosis superior a 200 mg dos veces al día (400 mg/día) y que precisen un antiepiléptico adicional, se debe seguir la pauta posológica recomendada para la terapia concomitante que se indica a continuación.

Terapia concomitante (en el tratamiento de crisis de inicio parcial o en el tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias)

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg/día), que se debe aumentar hasta una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) después de una semana.

Según la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar posteriormente a intervalos semanales en 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 los 2 años de edad y adolescentes con un peso inferior a 50 kg

La dosis se determina según el peso corporal. Por tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con el jarabe y, si se desea, cambiar a los comprimidos. Cuando se prescriba el jarabe, la dosis se debe expresar en volumen (ml), en lugar de en peso (mg).

Monoterapia (en el tratamiento de crisis de inicio parcial)

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día), que se debe aumentar 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 se puede aumentar posteriormente en 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) cada semana. La dosis se debe aumentar gradualmente hasta obtener la respuesta óptima. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja. En niños con un peso comprendido entre 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 con un peso comprendido entre 40 kg a menos de 50 kg, se recomienda una dosis máxima de hasta 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día).

Terapia concomitante (en el tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, a partir de los 4 años de edad, o en el tratamiento de crisis de inicio parcial, a partir de los 2 años de edad)

La dosis de inicio recomendada es de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día), que se debe aumentar 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 se puede aumentar posteriormente en 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) cada semana. La dosis se debe ajustar gradualmente hasta obtener la respuesta óptima. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja. Dado el aumento del aclaramiento, en comparación con los adultos, en niños con un peso comprendido entre 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 con un peso comprendido entre 20 kg y menos de 30 kg, se recomienda una dosis máxima de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día), y en niños con un peso comprendido entre 30 kg y menos de 50 kg, se recomienda una dosis máxima de 4 mg/kg dos veces al día (8 mg/kg/día), aunque en los estudios sin enmascaramiento (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 crisis de inicio parcial, crisis de inicio parcial o el tratamiento concomitante de crisis de inicio parcial o el tratamiento concomitante de 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, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) aproximadamente 12 horas después. Los ajustes posteriores de la dosis se deben llevar a cabo en función de la respuesta y la tolerabilidad individuales de cada paciente, tal como se describe anteriormente. Se puede iniciar una dosis de carga en pacientes que se encuentren en una situación en la que el médico determine que esté garantizada la obtención rápida de la concentración plasmática en estado de equilibrio y el efecto terapéutico. Se debe administrar bajo supervisión médica, teniendo en cuenta el posible aumento de la incidencia de arritmias cardíacas graves y reacciones adversas del sistema

nervioso central (ver sección 4.8). No se ha estudiado la administración de una dosis de carga en trastornos agudos, como el estado epiléptico.

Interrupción del tratamiento

Si se debe interrumpir el tratamiento con lacosamida, se recomienda reducir la dosis gradualmente en reducciones semanales de 4 mg/kg/día (en el caso de los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg) o 200 mg/día (en el caso de los pacientes con un peso corporal de 50 kg o más) en el caso de los pacientes que hayan llegado a una dosis de lacosamida de ≥ 6 mg/kg/día o ≥ 300 mg/día, respectivamente. Cuando se considere necesario desde el punto de vista clínico, se puede contemplar un ajuste más lento en reducciones semanales de 2 mg/kg/día o 100 mg/día.

En aquellos pacientes que desarrollen una arritmia cardíaca grave, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio y, de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con lacosamida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En los pacientes de edad avanzada, no es necesaria una reducción de la dosis. En los pacientes de edad avanzada, se debe tener en cuenta la reducción asociada a la edad del aclaramiento renal, con un aumento en los niveles del AUC (ver el párrafo siguiente «insuficiencia renal» y la sección 5.2). Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes de edad avanzada con epilepsia, en especial, con dosis superiores a 400 mg/día (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Insuficiencia renal

En pacientes adultos y pediátricos con una insuficiencia renal de leve a moderada ($\text{ClCr} > 30$ ml/min), no es preciso ningún ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos con un peso igual o superior a 50 kg y en pacientes adultos con una insuficiencia renal de leve a moderada, se puede contemplar una dosis de carga de 200 mg, pero el ajuste ascendente de la dosis posterior (>200 mg al día) se debe llevar a cabo con precaución. En pacientes pediátricos con un peso igual o superior a 50 kg y en pacientes adultos con una insuficiencia renal grave ($\text{ClCr} \leq 30$ ml/min) o una nefropatía terminal, se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día, y el ajuste ascendente de la dosis se debe llevar a cabo con precaución. Si está indicada una dosis de carga, se debe emplear una dosis inicial de 100 mg, seguido de una pauta posológica de 50 mg dos veces al día durante la primera semana. En pacientes pediátricos con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal grave ($\text{ClCr} \leq 30$ ml/min) y aquellos con una nefropatía terminal, se recomienda una reducción del 25 % de la dosis máxima. En todos aquellos pacientes que precisen una hemodiálisis, se recomienda un suplemento de hasta el 50 % de la dosis diaria dividida directamente después del final de la hemodiálisis. El tratamiento de pacientes con una nefropatía terminal se debe efectuar con precaución, dada la poca experiencia clínica y la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Insuficiencia hepática

En la población pediátrica con un peso igual o superior a 50 kg y en el caso de pacientes adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día.

El ajuste de la dosis en estos pacientes se debe llevar a cabo con precaución, teniendo en cuenta la insuficiencia renal coexistente. En adolescentes y adultos con un peso igual o superior a 50 kg, se puede contemplar una dosis de carga de 200 mg, pero el ajuste ascendente de la dosis posterior (> 200 mg al día) se debe llevar a cabo con precaución. Según los datos en adultos, en pacientes pediátricos con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe aplicar una reducción del 25 % de la dosis máxima. No se ha estudiado la farmacocinética de la lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). La lacosamida se debe administrar a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática grave únicamente cuando se prevea que los beneficios terapéuticos previstos superarán los posibles riesgos. Es posible que se deba ajustar la dosis, y se debe llevar a cabo un

seguimiento estrecho de la actividad de la enfermedad y de la posible aparición de reacciones adversas en el paciente.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de lacosamida en niños menores de 4 años en el tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias ni en menores de 2 años en el tratamiento de crisis de inicio parcial, ya que los datos de seguridad y eficacia son limitados en estos grupos etarios, respectivamente.

Dosis de carga

No se ha estudiado la administración de una dosis de carga en la población pediátrica. No se recomienda el uso de una dosis de carga en adolescentes ni niños con un peso inferior a 50 kg.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de lacosamida son para uso por vía oral. La lacosamida puede tomarse con y 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 suicidas y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. También se ha observado en un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo un ligero aumento del riesgo de ideación (pensamiento) suicida y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no descartan la posibilidad de que aumente el riesgo con la lacosamida.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación suicida y comportamientos suicidas, y se debe considerar el tratamiento correspondiente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico, en el caso de que aparezcan signos de ideaciones o comportamientos suicidas, (ver sección 4.8).

Conducción y ritmo cardíacos

En los estudios clínicos con lacosamida, se han observado casos de prolongaciones del intervalo PR. La lacosamida se debe usar con precaución en pacientes que presenten trastornos proarrítmicos subyacentes, como pacientes con problemas conocidos de la conducción cardíaca o una cardiopatía grave (p. ej., isquemia miocárdica/infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, cardiopatía estructural o alteraciones cardíacas de los canales de sodio) o en pacientes tratados con fármacos que afecten a la conducción cardíaca, incluidos los antiarrítmicos y los antiepilépticos bloqueantes de los canales de sodio (ver sección 4.5), así como en los pacientes de edad avanzada.

En estos pacientes, se debe contemplar la realización de un ECG antes del aumento de la dosis de lacosamida superior a 400 mg/día y después del ajuste de lacosamida hasta el estado de equilibrio.

En los estudios clínicos de lacosamida controlados con placebo en pacientes con epilepsia, no se notificaron casos de fibrilación ni aleteo auriculares. No obstante, estas dos reacciones adversas se han notificado en estudios sin enmascaramiento de epilepsia y en la experiencia poscomercialización.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de bloqueo auriculoventricular (AV; incluido el bloqueo AV de segundo grado o superior). Se han notificado casos de taquiarritmia ventricular en pacientes con trastornos proarrítmicos. En casos raros, estos acontecimientos han tenido como consecuencia asístole, parada cardíaca y la muerte en pacientes con trastornos proarrítmicos subyacentes.

Se debe advertir a los pacientes de los síntomas de la arritmia cardíaca (p. ej., pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de mareo y desvanecimiento). Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Mareos

El tratamiento con lacosamida se ha relacionado con mareos, lo que podría aumentar la incidencia de lesiones accidentales o caídas. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que tengan precaución hasta que estén familiarizados con los posibles efectos del medicamento (ver sección 4.8).

Posible nueva aparición o empeoramiento de crisis mioclónicas

Se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de crisis mioclónicas, tanto en adultos como en pacientes pediátricos con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP), en especial, durante el ajuste de la dosis. En pacientes en los que concurren más de un tipo de crisis, se debe sopesar el beneficio observado del control de un tipo de crisis frente a cualquier empeoramiento observado en el otro tipo de crisis.

Posible empeoramiento electroclínico en síndromes epilépticos específicos en la población pediátrica

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de la lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis de focales y generalizadas.

Excipientes

Cada comprimido recubierto con película de 150 mg contiene 0,022 mg de laca de aluminio Amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

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 la lacosamida posee un potencial de interacción bajo. Los estudios *in vitro* indican que, en las concentraciones plasmáticas observadas en los ensayos clínicos, la lacosamida no induce las enzimas CYP1A2, CYP2B6 ni CYP2C9 ni inhibe las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ni CYP2E1. En un ensayo *in vitro*, se observó que la lacosamida

no es transportada por la glucoproteína P en el intestino. Los datos *in vitro* muestran que la CYP2C9, la CYP2C19 y la CYP3A4 pueden catalizar la formación del metabolito O-desmetil lacosamida.

Datos *in vivo*

La lacosamida no inhibe ni induce la CYP2C19 ni la CYP3A4 a un nivel de relevancia clínica.

La lacosamida no afectó al AUC del midazolam (metabolizado por la CYP3A4; lacosamida administrada con la pauta de 200 mg dos veces al día), pero la C_{max} del midazolam aumentó ligeramente (30 %). La lacosamida no afectó a la farmacocinética del omeprazol (metabolizado por la CYP2C19 y la CYP3A4; lacosamida administrada con la pauta de 300 mg dos veces al día).

El inhibidor de la CYP2C19 omeprazol (40 mg una vez al día) no produjo una variación de la exposición a la lacosamida de relevancia clínica. Por tanto, es poco probable que los inhibidores moderados de la CYP2C19 afecten a la exposición sistémica de lacosamida en un grado de relevancia clínica.

Se recomienda tener precaución con el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes de la CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), que podría provocar un aumento de la exposición sistémica a la lacosamida. Estas interacciones no se han establecido *in vivo*, pero son posibles según los datos *in vitro*.

Los inductores enzimáticos potentes, como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir de forma moderada la exposición sistémica a la lacosamida. Por tanto, el inicio o la finalización del tratamiento con estos inductores enzimáticos se debe efectuar con precaución.

Antiepilépticos

En los estudios de interacciones, la lacosamida no afectó de forma significativa a las concentraciones plasmáticas de la carbamacepina y el ácido valproico. Las concentraciones plasmáticas de la lacosamida no se vieron afectadas por la carbamacepina ni el 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 (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, en distintas dosis) redujo la exposición sistémica global de la lacosamida en un 25 % en los adultos y en un 17 % en los pacientes pediátricos.

Anticonceptivos orales

En un estudio sobre interacciones, no se produjo ninguna interacción relevante clínica entre la lacosamida y los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel. Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se administraron los fármacos de forma conjunta.

Otros estudios

En los estudios de interacciones, se mostró que la lacosamida no poseía ningún efecto en la farmacocinética de la digoxina. No se produjo ninguna interacción relevante clínica entre la lacosamida y la metformina.

La administración concomitante de warfarina y lacosamida no tuvo como resultado ninguna variación de relevancia clínica en la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos sobre la interacción de lacosamida con el alcohol, no se puede descartar un efecto farmacodinámico.

La lacosamida tiene una baja unión a las proteínas, de menos del 15 %. Por tanto, se considera que es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas de relevancia clínica por los puntos de unión a proteínas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Los médicos hablar de planificación familiar y anticoncepción con las mujeres en edad fértil que tomen lacosamida (ver el apartado *Embarazo*).

Si una mujer decide quedarse embarazada, se debe hacer una reevaluación detenida del uso de lacosamida.

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 apreciado un aumento de malformaciones con la politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o la enfermedad.

Adem's, el tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Riesgo relacionado con la lacosamida

No hay suficientes datos sobre el uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción en ratas ni conejos, pero en ratas y conejos se ha observado embriotoxicidad con dosis maternas tóxicas (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

Lacosamida no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario (si el beneficio para la madre supera claramente el posible riesgo para el feto). Si la mujer decide quedarse embarazada, se debe hacer una reevaluación detenida del uso de este fármaco.

Lactancia

Lacosamida se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. 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 actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción.

Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen otras maquinarias potencialmente peligrosas hasta que estén familiarizados con los efectos de la lacosamida en su capacidad para realizar 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 (≥ 10 %) con el tratamiento de lacosamida fueron mareo, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. Por lo general, fueron de intensidad de leve a moderada. Algunas reacciones estuvieron relacionadas con la dosis y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC) y gastrointestinal (GI) disminuyeron, por lo general, con el paso del tiempo.

En todos estos ensayos clínicos controlados, la tasa de interrupción debida a reacciones adversas fue del 12,2 % en el caso de los pacientes aleatorizados a la lacosamida y del 1,6 % en el de los aleatorizados a placebo. La reacción adversa más frecuente que tuvo como resultado la suspensión del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

La incidencia de reacciones adversas del SNC, como el mareo, podría ser superior tras una dosis de carga.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos a partir de un estudio clínico de no inferioridad de lacosamida en monoterapia, en comparación con la carbamacepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia (≥ 10 %) en el caso de la lacosamida fueron la cefalea y mareos. La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue del 10,6 % en el caso de los pacientes que recibieron tratamiento con lacosamida y del 15,6 % en el de los que recibieron carbamacepina de LC.

El perfil de seguridad de la 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 de placebo) y ataxia (3,3 % en el grupo de placebo y 0 % en el del placebo). Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue del 9,1 % en el grupo de lacosamida y del 4,1 % en el grupo de placebo.

Clasificación de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se muestran las frecuencias de las reacciones adversas que se han notificado en los ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis ⁽¹⁾
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad inducida por fármacos ⁽¹⁾	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) ^(1,2)
Trastornos psiquiátricos		Depresión Estado de confusión Insomnio ⁽¹⁾	Agresividad Agitación ⁽¹⁾ Estado de euforia, ⁽¹⁾ Trastornos psicóticos ⁽¹⁾ Intento de suicidio ⁽¹⁾ Pensamientos suicidas Alucinaciones ⁽¹⁾	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Dolor de cabeza	Crisis mioclónicas ⁽³⁾ Ataxia Trastornos del equilibrio Deterioro de la memoria Trastornos cognitivos Somnolencia Temblores Nistagmo Hipoestesia Disartria, Alteración de la atención Parestesia	Síncope ⁽²⁾ Alteraciones de la coordinación Discinesia	Convulsiones
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos			Bloqueo auriculoventricular ^(1,2) Bradicardia ^(1,2) Fibrilación auricular ^(1,2) Flutter auricular ^(1,2)	Taquiarritmia ventricular ⁽¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Estreñimiento Flatulencia Dispepsia Boca seca Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática ⁽²⁾ Enzimas hepáticas elevadas (>2 × LSN) ⁽¹⁾	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción ⁽¹⁾	Angioedema ⁽¹⁾ Urticaria ⁽¹⁾	Síndrome de Stevens-Johnson, ⁽¹⁾ Necrólisis epidérmica tóxica ⁽¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteración de la marcha Astenia Fatiga Irritabilidad Sensación de embriaguez		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceración cutánea Contusión		

⁽¹⁾ Reacciones adversas notificadas después de la comercialización.

⁽²⁾ Ver el apartado *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*.

⁽³⁾ Notificada en los estudios en las CTCGP.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de la lacosamida está asociado al aumento relacionado con la dosis del intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (p. 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 asociado al tratamiento con lacosamida. En el ensayo clínico en monoterapia en el que se comparó la lacosamida con la carbamacepina de LC, el grado del aumento del intervalo PR fue comparable entre los dos fármacos. 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 los ensayos clínicos de corta duración, no se notificó ningún caso de fibrilación ni 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 los estudios clínicos controlados con placebo de lacosamida, 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 $\geq 3 \times$ LSN del 0,7 % (7/935) en los pacientes tratados con Vimpat y del 0 % (0/356) en los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (también denominada como *hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos* (DRESS) en pacientes tratados con algunos medicamentos antiepilépticos. La expresión de estas reacciones es variable, pero, por lo general, se presentan con fiebre y erupción cutánea y se pueden asociar a la afectación de distintos órganos y sistemas. Si se tiene la sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, se debe retirar el tratamiento con lacosamida.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos controlados con placebo (255 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y menos de 4 años y 343 pacientes de 4 a menos de 17 años de edad) y en los estudios abiertos (847 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 18 años) 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 los adultos. Puesto que los datos disponibles de pacientes pediátricos menores de 2 años son limitados, la lacosamida no está indicada en este grupo de edad.

Las reacciones adversas adicionales observadas en la población pediátrica fueron pirexia, nasofaringitis, faringitis, apetito disminuido, comportamiento anormal y letargo. La somnolencia se notificó con mayor frecuencia en la población pediátrica ($\geq 1/10$), en comparación con la población adulta (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Población de edad avanzada

En un estudio de monoterapia comparando la lacosamida con la carbamacepina de LC, el tipo de reacciones adversas relacionadas con la lacosamida en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) parecen ser

semejantes a los observados en los pacientes menores de 65 años. 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 observadas entre las poblaciones de personas mayores y adultos más jóvenes fueron semejantes a las observadas en el grupo del comparador activo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis accidental o intencionada de lacosamida están relacionados 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 aquellos pacientes a los que se les administró la dosis recomendada de lacosamida.
- Las reacciones adversas notificadas después de una ingesta de más de 800 mg son mareos, náuseas, vómitos, crisis (crisis tónico-clónicas generalizadas y estado epiléptico). También se han observado trastornos de la conducción cardíaca, *shock* y coma. Se han notificado muertes en pacientes tras la ingesta aguda de una sobredosis única de varios gramos de lacosamida.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento de la sobredosis con lacosamida debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir la hemodiálisis en caso 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 que la lacosamida ejerce su efecto antiepiléptico en humanos aún no ha sido establecido. En los estudios electrofisiológicos *in vitro*, se ha mostrado que la lacosamida potencia de

forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables.

Efectos farmacodinámicos

La 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, la lacosamida, en combinación con levetiracetam, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, topiramato o gabapentina, mostró efectos anticonvulsivos 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 1.200 mg/día para carbamazepina LC y de 200 a 600mg/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 la seguridad de la lacosamida en la conversión a monoterapia ha sido evaluada en un estudio con control histórico, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. En este estudio, 425 pacientes, con edades comprendidas entre 16 y 70 años, con crisis de inicio parcial no controladas, y que tomaban dosis estables de 1-2 antiepilépticos comercializados, se asignaron aleatoriamente para pasar a monoterapia con lacosamida (400 mg/día o 300 mg/día en una proporción de 3:1). En los pacientes tratados que finalizaron el ajuste de la dosis y comenzaron la retirada del medicamento antiepiléptico (284 y 99, respectivamente), la monoterapia se mantuvo en el 71,5 % y el 70,7 % de los pacientes, respectivamente durante 57-105 días (mediana de 71 días), sobre el período de observación estipulado de 70 días.

Tratamiento complementario

La eficacia de la 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 1.308 pacientes con una media de 23 años con crisis de

inicio parcial, fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de lacosamida cuando se administra conjuntamente con 1-3 medicamentos antiepilépticos en pacientes con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria no controladas. En general, la proporción de sujetos con una reducción del 50 % en la frecuencia de las crisis fue 23 %, 34 % y 40 % para placebo, lacosamida 200 mg/día y lacosamida 400 mg/día

La farmacocinética y la seguridad de una dosis de carga única de lacosamida por vía intravenosa se determinó en un estudio multicéntrico, abierto, diseñado para evaluar la seguridad y la tolerabilidad del inicio rápido de lacosamida utilizando una dosis de carga intravenosa única (que incluía los 200 mg), seguida por dos dosis diarias orales (equivalente a la dosis intravenosa) como tratamiento adjuvante en sujetos adultos de 16-60 años de edad 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 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 para los pacientes que pesaban menos de 50 kg o 100 mg/día en los sujetos que pesaban 50 kg o más, en 2 dosis divididas. Durante el período de ajuste de la dosis, las dosis de lacosamida se ajustaron con aumentos de 1 o 2 mg/kg/día en los pacientes que pesaban 50 kg o menos o 50 o 100 mg/día en los que pesaban 50 kg o más, a intervalos semanales para alcanzar el intervalo de dosis previsto del período 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 ambos grupos, lacosamida y placebo, presentaban una calidad de vida relacionada con la salud similar y estable durante todo el período 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 de 24 semanas, aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico con grupos paralelos. El estudio clínico consistió en un período inicial histórico de 12 semanas, un período inicial prospectivo de 4 semanas y un período de tratamiento de 24 semanas (que incluyó un período de ajuste de la dosis de 6 semanas y un período de mantenimiento de 18 semanas). Los pacientes aptos con una dosis estable de entre 1 y 3 antiépilépticos que experimentaron al menos 3 CTCGP documentadas durante el período inicial combinado de 16 semanas fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a recibir lacosamida o placebo (pacientes del grupo completo de análisis: lacosamida, n = 118, placebo n = 121; de ellos, 8 pacientes del grupo de edad de ≥ 4 a < 12 años y 16 pacientes del intervalo de edad de ≥ 12 a < 18 años recibieron tratamiento con LCM 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 que pesaban de 30 a menos de 50 kg o 400 mg/día en los 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 del 95 %	49,0, 128,0	-
Lacosamida-Placebo		
Cociente de riesgos	0,540	
IC del 95 %	0,377, 0,774	
Valor de la p	< 0,001	
Ausencia de crisis		
Estimación de Kaplan-Meier estratificada (%)	17,2	31,3
IC del 95 %	10,4, 24,0	22,8, 39,9
Lacosamida-Placebo		
	14,1	
IC del 95 %	3,2, 25,1	
Valor de la 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 obtenidos en el subgrupo pediátrico coincidieron con los resultados de la población general en las variables de eficacia principales, secundarios y otros.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La lacosamida se absorbe rápida y completamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral de los comprimidos de lacosamida es de aproximadamente el 100 %. Tras la administración oral, la concentración plasmática de lacosamida inalterada aumenta rápidamente y alcanza la C_{max} alrededor de 0,5-4 horas después de la administración de la dosis. Los comprimidos y el jarabe de lacosamida son bioequivalentes. Los alimentos no afectan a la velocidad de absorción ni a la cantidad absorbida.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,6 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas de la lacosamida es inferior al 15 %.

Biotransformación

El 95 % de la dosis se excreta en la orina en forma de lacosamida y sus metabolitos. El metabolismo de la lacosamida no se ha caracterizado completamente.

Los compuestos principales excretados en la orina son lacosamida inalterada (aproximadamente el 40 % de la dosis) y su metabolito O-desmetil-lacosamida (< 30 %).

Una fracción polar, probablemente derivados de la serina, supone aproximadamente el 20 % de los metabolitos obtenidos en orina, aunque solo se detectaron en pequeñas cantidades (0-2 %) en el plasma de algunos sujetos. En la orina, se encontraron pequeñas cantidades (0,5-2 %) de otros metabolitos.

Los datos *in vitro* muestran que la CYP2C9, la CYP2C19 y la CYP3A4 son capaces de catalizar la formación del metabolito O-desmetil-lacosamida, pero no se ha confirmado *in vivo* la isoenzima que contribuye mayoritariamente. No se observaron diferencias de relevancia clínica en la exposición a la lacosamida al comparar su farmacocinética en metabolizadores rápidos (MR, con una CYP2C19 funcional) y metabolizadores lentos (ML, ausencia de la CYP2C19 funcional). Además, un estudio de interacción farmacológica con omeprazol (inhibidor de la CYP2C19) no mostró variaciones de relevancia clínica en las concentraciones plasmáticas de lacosamida, lo que indica la poca importancia de esta vía. La concentración plasmática de O-desmetil-lacosamida es aproximadamente el 15 % de la concentración de lacosamida en plasma. Este metabolito principal no posee una actividad farmacológica conocida.

Eliminación

La lacosamida se elimina principalmente de la circulación sistémica mediante excreción renal y biotransformación. Tras la administración oral e intravenosa de lacosamida radiomarcada, alrededor del 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 proporcional a la dosis y constante a lo largo del tiempo, con una variabilidad inter- e intraindividual. Tras la administración dos veces al día, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzan después de un período 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 de pacientes especiales

Sexo

Los estudios clínicos indican que el sexo no influye de forma clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de la lacosamida.

Insuficiencia renal

El AUC de la lacosamida aumentó aproximadamente un 30 % en los pacientes con una insuficiencia renal leve y moderada y un 60 % en los que padecían una insuficiencia renal grave, y los pacientes con una nefropatía terminal precisaron hemodiálisis, en comparación con los sujetos sanos, en los que la C_{max} no se vio afectada.

La lacosamida se elimina del plasma mediante hemodiálisis de manera eficaz. Tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas de duración, el AUC de la lacosamida se reduce aproximadamente un 50 %. Por tanto, se recomienda el suplemento de la dosis tras la hemodiálisis (ver sección 4.2). La exposición al metabolito O-desmetil-lacosamida aumentó varias veces en pacientes con una insuficiencia renal moderada y grave. En ausencia de hemodiálisis en pacientes con una nefropatía terminal, las concentraciones estaban aumentadas y se elevaron continuamente durante el muestreo de 24 horas. Se desconoce si el aumento de la exposición al metabolito en pacientes con una nefropatía terminal pudo provocar efectos adversos, pero no se ha identificado ninguna actividad farmacológica del metabolito.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En un estudio llevado a cabo en hombres y mujeres de edad avanzada, que incluyó a 4 pacientes de > 75 años de edad, el AUC aumentó alrededor del 30 y el 50 %, en comparación con los hombres jóvenes, respectivamente. Esto está relacionado en parte con un peso corporal más bajo. La diferencia normalizada del peso corporal es del 26 y el 23 %, respectivamente. También se observó un aumento de la variabilidad de la exposición. En este estudio, el aclaramiento renal de la lacosamida solo se redujo ligeramente en los 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 la lacosamida se determinó en un análisis farmacocinético poblacional, mediante un muestreo disperso de datos de la concentración plasmática obtenidos en seis ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorizados y cinco estudios sin enmascaramiento llevados a cabo en 1655 adultos y pacientes pediátricos con epilepsia, con edades comprendidas entre 1 mes y 17 años. Tres de estos estudios se llevaron a cabo en adultos, siete en pacientes pediátricos y uno en una población mixta. Las dosis de lacosamida administradas oscilaron entre 2 y 17,8 mg/kg/día, dos veces al día, y no sobrepasaron los 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 la lacosamida obtenidos fueron semejantes o solo ligeramente superiores a las observadas en los pacientes, lo que deja un margen escaso o nulo a fenómenos de exposición en humanos.

En un estudio de seguridad farmacológica con una administración intravenosa de lacosamida en perros anestesiados, se mostraron aumentos pasajeros en la duración del intervalo PR y el complejo QRS y descensos en la tensión arterial, debidos probablemente a una acción cardiodepresora. Estas variaciones pasajeras comenzaron en el mismo intervalo de concentración que tras la administración clínica máxima recomendada. En perros y macacos anestesiados, se observó un enlentecimiento de la conductividad auricular y ventricular, bloqueo auriculoventricular y disociación auriculoventricular con una dosis intravenosa de 15-60 mg/kg.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observaron variaciones hepáticas leves reversibles en ratas, comenzando con alrededor del triple de la exposición clínica. Estas variaciones incluyeron un aumento del peso del órgano, hipertrofia de los hepatocitos, aumentos de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y aumentos del colesterol total y los triglicéridos. Al margen de la hipertrofia de los hepatocitos, no se observaron otras variaciones histopatológicas.

En los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo llevados a cabo en roedores y conejos, no se observaron efectos teratógenos, pero sí se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas y de muerte de crías en el período periparto y una ligera reducción del tamaño y el peso de las crías vivas con dosis maternas tóxicas en ratas, correspondientes a niveles de exposición sistémica semejantes a la exposición clínica prevista. Dado 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 la lacosamida.

En estudios llevados a cabo en ratas, se observó que la lacosamida 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 una disminución del peso corporal con niveles de exposición sistémica semejantes a los de la exposición clínica prevista. En perros jóvenes, comenzaron a observarse signos clínicos del SNC pasajeros y relacionados con la dosis con niveles de exposición sistémica inferiores a los de la exposición clínica prevista.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E-460)

Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución

Hidroxipropilcelulosa (E-463)

Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra)

Crospovidona

Estearato de magnésico (E-572)

Recubrimiento del comprimido

Lacosamida Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Copolímero injertado de poli(alcohol vinílico) y macrogol (E-1209)
Talco (E-553b)
Carbonato de calcio (E-170)
Monocaprilocaprato de glicerol (E-471)
Poli(alcohol vinílico) (E-1203)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Ácido carmínico (E-120)
Laca de aluminio índigo carmín (E-132)

Lacosamida Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Copolímero injertado de poli(alcohol vinílico) y macrogol (E-1209)
Talco (E-553b)
Carbonato de calcio (E-170)
Monocaprilocaprato de glicerol (E-471)
Poli(alcohol vinílico) (E-1203)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Copolímero injertado de poli(alcohol vinílico) y macrogol (E-1209)
Talco (E-553b)
Carbonato de calcio (E-170)
Monocaprilocaprato de glicerol (E-471)
Poli(alcohol vinílico) (E-1203)
Ácido carmínico (E-120)
Laca de aluminio Amarillo anaranjado S (E-110)

Lacosamida Grindeks 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Copolímero injertado de poli(alcohol vinílico) y macrogol (E-1209)
Talco (E-553b)
Carbonato de calcio (E-170)
Monocaprilocaprato de glicerol (E-471)
Poli(alcohol vinílico) (E-1203)
Laca de aluminio índigo carmín (E-132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Lacosamida Grindeks 50 mg, 100 mg y 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG (blísters de PVC/PVDC//Alu)

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG (blísters de OPA/Alu/PVC//Alu)

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lacosamida Grindeks 50 mg y 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blísters de PVC/PVDC//Alu o blísters de OPA/Alu/PVC//Alu de 14, 56 o 168 comprimidos recubiertos con película.

Lacosamida Grindeks 150 mg y 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blísters de PVC/PVDC//Alu u OPA/Alu/PVC//Alu de 56 o 168 comprimidos recubiertos con película o multienvase de 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56 comprimidos).

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

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057,

Letonia

Teléfono: (+371) 67083205

e-mail: grindeks@grindeks.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lacosamida Grindeks 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.871

Lacosamida Grindeks 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.870

Lacosamida Grindeks 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.869

Lacosamida Grindeks 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.868

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025

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