República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5425-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada COMIL / LACOSAMIDA, Certificado N° 57.108.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará COMIL / LACOSAMIDA, la nueva forma farmacéutica de SOLUCIÓN ORAL, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-43786157-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 57.108 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptase el rótulo que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-39329540-APN-DERM#ANMAT; prospecto que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-39329362-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-39329246-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 9707/19.

ARTICULO 5°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.21 16:03:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 16:03:59 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma BALIARDA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) con certificado N° 57.108:

- NOMBRE COMERCIAL: COMIL.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: LACOSAMIDA.
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN ORAL.
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL
- CONCENTRACIÓN: LACOSAMIDA 10,00 mg/ml.
- EXCIPIENTES: SORBITOL 70% 393,32 mg, GLICERINA 162,40 mg, POLIETILENGLICOL 4000 55,00 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA 5,00 mg, ACESULFAME K 7,00 mg, ÁCIDO CÍTRICO 1,00 mg, METILPARABENO 2,30 mg, CLORURO DE SODIO 2,40 mg, SABOR FRUTILLA 1,30 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 1,00 ml.
- ENVASE PRIMARIO: FRASCOS DE PET ÁMBAR TRANSLÚCIDOS CON TAPA DE PP.
- PRESENTACIÓN: 200, 300 Y 400 ml.
- CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: 1 FRASCO + 1 JERINGA + 1 VASO DOSIFICADOR.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.

- FORMA DE CONSERVACIÓN: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE NO SUPERIOR A 30°C. UNA VEZ ABIERTO, PUEDE UTILIZARSE DURANTE UN MÁXIMO DE 7 SEMANAS.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: BALIARDA S.A. (ALBERTI 1239/41/43/45/53/55/65/69 Y SAAVEDRA 1234/36/42/48/54/60/62/68/10, ambas en CABA, para ELABORACIÓN de la SOLUCIÓN ORAL y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO y BALIARDA S.A. (SANTA CRUZ 240/44/46/48/50, CABA) para ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43786157-APN-DFYGR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Julio de 2020

Referencia: Anexo de modificaciones NFF EX-2019-01854374- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.08 16:48:21 -03:00

Matias Ezequiel Gomez
Director
Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.08 16:48:21 -03:00

BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

COMIL – Solución oral

LACOSAMIDA

Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina Contenido: frasco con 200 ml con vaso dosificador y jeringa plástica graduada

FORMULA

Cada ml de COMIL solución oral contiene:

Lacosamida 10,00 mg

Excipientes:

sorbitol 70%, glicerina, polietilenglicol 4000, carboximetilcelulosa sódica, acesulfame potásico, ácido cítrico, metilparabeno, cloruro de sodio, sabor frutilla, agua purificada c.s.p. 1 ml.

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Conservación: Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Una vez abierto, puede utilizarse durante un máximo de 7 semanas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 57108.

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envases de 300 Y 400 ml.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Gilinardi
M.N. 13478

IF-2020-09731425-APN-DGA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-39329540-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 19 de Junio de 2020

Referencia: EX-2019-01854374- -APN-DGA#ANMAT rótulo prod. COMIL.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 13:15:24 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 13:15:25 -03:00

Proyecto de Prospecto

COMIL 50 / 100 / 150 / 200 - Comprimidos recubiertos

COMIL – Solución oral

LACOSAMIDA

Industria Argentina | Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de COMIL 50 contiene:

Lacosamida 50,0 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de COMIL 100 contiene:

Lacosamida 100,0 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de COMIL 150 contiene:

Lacosamida 150,0 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de COMIL 200 contiene:

Lacosamida 200,0 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca índigo carmín al 33%, c.s.p. 1 comprimido.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Siligardi
Director Técnico
MN 13478

Cada ml de COMIL solución oral contiene:

Lacosamida 10,00 mg

Excipientes:

sorbitol 70%, glicerina, polietilenglicol 4000, carboximetilcelulosa sódica, acesulfame potásico, ácido cítrico, metilparabeno, cloruro de sodio, sabor frutilla, agua purificada c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico (Código ATC: N03AX18).

INDICACIONES

Lacosamida está indicada como monoterapia o terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de ~~17~~ 4 años de edad con epilepsia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Estudios en modelos *in vitro* indican que lacosamida intensifica de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio voltaje dependiente, estabilizando así las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva.

Lacosamida también se une a la proteína-2 mediadora de la respuesta a la colapsina (CRMP-2), una fosfoproteína que se expresa principalmente en el sistema nervioso. La CRMP-2 participa en la diferenciación neuronal y en el control del crecimiento axonal.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética es proporcional a la dosis y constante en el tiempo, con una baja variabilidad intra e intersujetos. Luego de la administración de la dosis 2 veces al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan tras un período de 3 días. Una dosis de carga inicial de 200 mg alcanza concentraciones en estado estacionario comparables a las concentraciones alcanzadas luego de la administración oral de 100 mg 2 veces al día.

Absorción: lacosamida se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral con una biodisponibilidad del 100%. La ingesta simultánea con alimento no afecta la velocidad y el grado de absorción. La C_{max} ocurre luego de 0.5 - 4 horas de la administración.

Distribución: El volumen de distribución aparente luego de la administración oral es aproximadamente 0.6 l/kg. Lacosamida se une a las proteínas plasmáticas en menos de un 15 %.

Metabolismo: lacosamida se elimina de la circulación sistémica, principalmente por excreción renal y biotransformación. Es sustrato de CYP 3A4, 2C19 y 2C9, que catalizan la formación del metabolito O-desmetilado. La concentración plasmática de O-desmetil-lacosamida es aproximadamente un 10% de la concentración de lacosamida en plasma. No se conoce la actividad farmacológica del metabolito.

Eliminación: luego de una administración oral o intravenosa de 100 mg de ^{14}C-lacosamida,

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Sinigardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478

aproximadamente el 95 % de la administración radiomarcada es recuperada en la orina (40% como droga inalterada, 30% como O-desmetil-metabolito y menos del 20% como una fracción polar de estructura desconocida) y menos del 0,5% en las heces. El $t_{1/2}$ de la droga inalterada es de 13 horas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: el ABC aumenta un 25% y un 60% en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y severa, respectivamente, comparado con pacientes con función renal normal. La C_{max} no se vio afectada. Lacosamida es efectivamente removida por hemodiálisis. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, la concentración plasmática de lacosamida se reduce aproximadamente un 50%.

Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) muestran concentraciones plasmáticas de lacosamida superiores (50-60% más altas) comparadas con pacientes con función hepática normal. La farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática severa, no ha sido evaluada.

Pacientes de edad avanzada: en pacientes de edad avanzada (> 65 años) se observó un aumento aproximado del 20% en el ABC y la C_{max} en comparación con pacientes adultos. Este aumento se relaciona al peso corporal y a la disminución de la función renal en este grupo etario.

Pacientes pediátricos: en estudios clínicos abiertos en pacientes de 4 a 17 años de edad con crisis de inicio parcial, se observó un aumento del volumen aparente de distribución en función del aumento de peso corporal. Los valores de $t_{1/2}$ obtenidos para pacientes de 11 kg, 28,9 kg y 70 kg, fueron 7,4 horas, 10,6 horas y 14,8 horas, respectivamente. En pacientes pediátricos la farmacocinética de lacosamida es similar cuando se utiliza como monoterapia o terapia adyuvante en el tratamiento de crisis de inicio parcial.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y adolescentes ≥ 17 años:

Monoterapia: la dosis inicial recomendada es de 200 mg/día administrada en 2 tomas diarias de 100 mg. Alternativamente, puede iniciarse con una dosis única de carga de 200 mg, continuando luego de las 12 horas con 2 tomas diarias de 100 mg (200 mg/día).

En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales a razón de 100 mg/día (2 tomas diarias de 50 mg) hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 300 a 400 mg/día dividida en 2 tomas (150 a 200 mg cada 12 horas).

Terapia adyuvante: la dosis inicial recomendada es de 100 mg/día administrados en 2 tomas diarias de 50 mg. Alternativamente, puede iniciarse con una dosis única de carga de 200 mg, continuando luego de las 12 horas, con 2 tomas diarias de 100 mg (200 mg/día).

En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales a razón de 100 mg/día (2 tomas diarias de 50 mg) hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 a 400 mg/día divididas en 2 tomas (100 a 200 mg cada 12 horas).

Dosis máxima recomendada: 400 mg/día en 2 tomas diarias de 200 mg.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Pacientes pediátricos con peso ≥ 50 kg:

Monoterapia: la dosis inicial recomendada es de 100 mg/día administrada en 2 tomas diarias de 50 mg. En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales a razón de 100 mg/día (en 2 tomas diarias de 50 mg) hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 300 a 400 mg/día dividida en 2 tomas (150 a 200 mg cada 12 horas).

Terapia adyuvante: la dosis inicial recomendada es de 100 mg/día administrada en 2 tomas diarias de 50 mg. En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales a razón de 100 mg/día (en 2 tomas diarias de 50 mg) hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 a 400 mg/día dividida en 2 tomas (100 a 200 mg cada 12 horas).

Pacientes pediátricos con peso entre 30-50 kg: la dosis inicial recomendada es de 2 mg/kg/día administrada en 2 tomas diarias de 1 mg/kg. En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales a razón de 2 mg/kg/día (en 2 tomas diarias de 1 mg/kg) hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 4 a 8 mg/kg/día dividida en 2 tomas (2 a 4 mg/kg cada 12 horas).

Pacientes pediátricos con peso entre 11-30 kg: la dosis inicial recomendada es de 2 mg/kg/día administrada en 2 tomas diarias de 1 mg/kg. En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales a razón de 2 mg/kg/día (en 2 tomas diarias de 1 mg/kg) hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 6 a 12 mg/kg/día dividida en 2 tomas (3 a 6 mg/kg cada 12 horas).

Dosis de carga en adultos y adolescentes ≥ 17 años:

La dosis de carga debe realizarse bajo supervisión médica debido al posible aumento de la incidencia de las reacciones adversas en el SNC (véase REACCIONES ADVERSAS). El empleo de una dosis de carga en pacientes pediátricos no ha sido estudiado.

Cambio de tratamiento con otro antiepiléptico a monoterapia con lacosamida:

Los pacientes que ya están bajo tratamiento con algún otro antiepiléptico que se intenta discontinuar, podrán comenzar el tratamiento con lacosamida 3 días antes del inicio de la discontinuación, con dosis de 300 a 400 mg/día divididos en 2 tomas diarias (150 a 200 mg cada 12 horas). Se recomienda que la discontinuación del otro antiepiléptico sea gradual y de al menos 6 semanas.

Si se decide discontinuar el tratamiento con lacosamida, se recomienda una reducción progresiva de la dosis (véase PRECAUCIONES)

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa o con enfermedad renal terminal se recomienda una reducción del 25 % de la dosis máxima recomendada.

Lacosamida puede ser removida por hemodiálisis, por lo tanto, en pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta un 50% de la dosis diaria. Se debe realizar con precaución la titulación de la dosis en estos pacientes.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Bigardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478

Pacientes con insuficiencia renal que se encuentren bajo tratamiento conjunto de lacosamida e inhibidores fuertes del CYP 3A4 y 2C9, pueden presentar un aumento significativo de la concentración plasmática de lacosamida. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis de la misma.

Insuficiencia hepática: la titulación de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda una reducción del 25 % de la dosis máxima recomendada. No se recomienda el uso de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia hepática que se encuentren bajo tratamiento conjunto de lacosamida e inhibidores fuertes del CYP 3A4 y 2C9, pueden presentar un aumento significativo de la concentración plasmática de lacosamida. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis de lacosamida.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté disminuida. Se debe realizar con precaución la titulación de la dosis en estos pacientes.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

Administración de la solución oral con jeringa dosificadora:

Retirar el inserto perforado del extremo de la jeringa dosificadora.

Insertar el mismo en la boca del frasco y presionar hasta que calce perfectamente.

Introducir la jeringa dosificadora en el orificio del inserto perforado ya colocado.

Invertir el frasco y aspirar la solución tirando del émbolo lentamente hasta la marca correspondiente al volumen y/o peso que se desee administrar.

Retirar la jeringa dosificadora del inserto. Descargar la solución en la boca del paciente, deslizando el émbolo hacia abajo.

Cerrar el frasco sin retirar el inserto perforado.

Separar los componentes de la jeringa y lavarlos con abundante agua fría de manera que queden aptos para la próxima utilización.

1 ml de solución oral corresponden a 10 mg de Lacosamida.

Administración de la solución oral con vaso dosificador:

Colocar la solución oral en el vaso dosificador hasta la marca correspondiente al volumen que se desee administrar.

Tomar la dosis correspondiente desde el vaso dosificador, bebiendo un poco de agua a continuación si es necesario.

Lavar el vaso dosificador con abundante agua fría de manera que quede apto para la próxima utilización.

5 ml de solución oral corresponden a 50 mg de Lacosamida.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Bilardi
Co Director Técnico
M.N. 13478

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a lacosamida o cualquiera de los componentes del producto. Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.

ADVERTENCIAS

Ideación y comportamiento suicida. las drogas antiepilépticas (DAEs), incluyendo lacosamida, pueden aumentar el riesgo de ideación o de comportamiento suicida cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescriptas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamiento suicida, y/o ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados sobre 11 DAEs (monoterapia y terapia adyuvante), se detectó que los pacientes que recibieron estas drogas tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida que aquellos que recibieron placebo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7).

En los estudios hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con DAEs y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero este número es demasiado pequeño para permitir extraer alguna conclusión sobre el efecto de los DAEs sobre el suicidio. El médico que considere prescribir cualquier DAE debe balancear este riesgo con el de enfermedad no tratada.

El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó durante todo el período estudiado. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos más allá de las 24 semanas de tratamiento.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbi-mortalidad y de ideación y comportamiento suicida.

En consecuencia, se deberá advertir a los familiares y a quienes cuidan a los pacientes acerca del potencial incremento del riesgo de ideación suicida, e instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas.

Mareos y ataxia: el tratamiento con lacosamida puede causar mareos y ataxia. En estudios con pacientes adultos con crisis de inicio parcial, se han reportado (con una incidencia superior a placebo): mareos (25% comparado con 8% para el grupo placebo) y ataxia (6% de los pacientes comparado con 2% para el grupo placebo). Un 3% de los pacientes tratados discontinuaron el tratamiento debido a mareos.

Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / Hipersensibilidad multiorgánica: durante el desarrollo clínico de lacosamida, se ha reportado 1 caso de hepatitis sintomática y nefritis (entre 4011 individuos tratados) 10 días después de finalizado el tratamiento con lacosamida. La recuperación se produjo un mes después y sin la necesidad de un tratamiento específico. Otros 2 casos incluyeron: desarrollo de rash y aumento de las enzimas hepáticas, mientras que un cuarto caso incluyó: miocarditis y hepatitis de etiología desconocida.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 14478

Las reacciones de hipersensibilidad multiorgánicas se han reportado con otras drogas anticonvulsivantes y se han presentado con: fiebre, rash, linfoadenopatía y/o edema facial, asociados a la afección de otros órganos. Estas afecciones pueden incluir o no: eosinofilia, hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis o miositis.

En caso de aparición de alguno de estos signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y el tratamiento con lacosamida debe ser discontinuado y comenzar un tratamiento alternativo.

PRECAUCIONES

Ritmo cardíaco y alteraciones en la conducción:

- *Prolongación del intervalo PR:* en estudios clínicos con lacosamida realizados en voluntarios sanos y pacientes adultos, se ha observado una prolongación del intervalo PR dependiente de la dosis. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra lacosamida conjuntamente con otras drogas que puedan provocar la prolongación del intervalo PR.

En estudios postcomercialización se han reportado casos de arritimias que incluyeron bradicardia, bloqueo AV y taquiarritmia ventricular. Raramente se observó asístole, paro cardíaco o muerte. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con antecedentes de arritmia o que se encontraban bajo tratamiento con otras drogas que afectan la conducción cardiaca o prolongan el intervalo PR.

Asimismo, lacosamida debe administrarse con precaución en pacientes con problemas de conducción cardíaca conocida (marcado bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV de segundo y tercer grado y enfermedad del nódulo sinusal sin marcapaso), canalopatías de sodio (como Síndrome de Brugada), medicación concomitante que afecta la conducción cardiaca (como β-bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio, sodio y/o potasio, y drogas que prologan el intervalo PR), enfermedad cardíaca severa (isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca) o enfermedades estructurales del corazón. En estos pacientes se debe realizar un ECG, antes de comenzar el tratamiento y luego de alcanzar la dosis de mantenimiento.

- *Fibrilación o aleteo auricular:* en estudios realizados a pacientes adultos con neuropatía diabética y tratados con lacosamida, el 0,5% de los mismos experimentaron una reacción adversa de fibrilación o aleteo auricular, comparado con el 0% de los pacientes con placebo. Por lo tanto, el tratamiento con lacosamida puede predisponer a desarrollar una arritmia auricular, especialmente en pacientes con neuropatía diabética y/o enfermedad cardiovascular. Se deberá recomendar a los pacientes que informen a su médico en caso de desarrollar síntomas de fibrilación o aleteo auricular (palpitaciones, aceleración del pulso, disnea).

Síncope: en estudios controlados en pacientes adultos con neuropatía diabética y tratados con lacosamida, el 1,2% de los mismos reportaron síncope o pérdida de la conciencia como reacción adversa, comparado con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos fueron observados en los pacientes que recibían dosis de 400 mg/día, aunque no pudo determinarse la causa. Los casos de síncope, fueron asociados con cambios en la presión arterial ortostática, fibrilación o aleteo auricular (asociado a taquicardia) o bradicardia.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Co-Director Técnico
M.N. 13478

En estudios abiertos en pacientes adultos y pediátricos con epilepsia se han observado casos de síncope asociados a antecedentes de factores de riesgo de enfermedad cardíaca y al uso de medicamentos que disminuyen la conducción AV.

Discontinuación del tratamiento: lacosamida, al igual que otras drogas antiepilépticas, debe ser discontinuada en forma gradual (durante como mínimo 1 semana) para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva.

Abuso y dependencia: en un estudio en humanos sobre el potencial de abuso de lacosamida, se ha reportado una alta frecuencia de euforia (15%) luego de dosis únicas de 800 mg en comparación con el grupo placebo. En estudios clínicos, luego de la discontinuación abrupta o rápida de lacosamida en pacientes con dolor neuropático diabético, no se observaron signos y síntomas asociados con un síndrome de abstinencia indicativo de dependencia física. Sin embargo, la dependencia psicológica no fue excluida debido a la capacidad de lacosamida de producir euforia.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: en los estudios toxicológicos, no se observaron evidencias de carcinogénesis, mutagénesis o trastornos de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias: se debe advertir a los pacientes que eviten conducir vehículos u operar maquinarias complejas, hasta tanto conozcan su respuesta a la medicación, ya que el producto puede influir sobre la capacidad para realizar esas tareas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: no se recomienda el uso de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Embarazo: en estudios experimentales en ratas preñadas, la administración de lacosamida produjo toxicidad en el desarrollo, observándose un incremento en la mortalidad embriofetal y perinatal y retardo en el crecimiento. Se observó neurotoxicidad en ratas que recibieron lacosamida durante el período postnatal, que se corresponde con el tercer trimestre de embarazo en humanos.

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto, no deberá utilizarse lacosamida durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: los estudios en ratas han demostrado que lacosamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de la droga para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Pacientes pediátricos: estudios controlados han demostrado la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes de 4 a 17 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 4 años. No se

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Siligardi
M.N. 13418

han realizado estudios con lacosamida en niños menores de 4 años. Por consiguiente no se recomienda su uso en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada: no se dispone de información suficiente para avalar la eficacia de lacosamida en este grupo etario.

Interacciones medicamentosas:

In vitro se demostró que lacosamida no induce la actividad enzimática de drogas metabolizadas de las isoenzimas del citocromo P450 CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4 y a las concentraciones plasmáticas ensayadas en estudios clínicos no inhibe las isoenzimas 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5. Asimismo, se demostró que lacosamida, en concentraciones terapéuticas, tiene potencial para inhibir la CYP2C19. Sin embargo, en estudios *in vivo* con omeprazol, no demostró tal efecto inhibidor.

Lacosamida no es sustrato ni inhibidor del transportador de la P-glucoproteína.

Lacosamida es sustrato de CYP 2C19, 3A4 y 2C9 (véase POSOLOGÍA –Poblaciones especiales).

Otras drogas antiepilépticas: en pacientes sanos, no se modificó la farmacocinética de ácido valproico (600 mg/día) ni de carbamazepina (400 mg/día) por la co-administración de lacosamida (400 mg/día). Asimismo, en pacientes sanos, la famacocinética de lacosamida no se vio afectada por la administración concomitante de ácido valproico y carbamazepina.

En pacientes con crisis de inicio parcial se observaron pequeñas reducciones de la concentración plasmática de lacosamida (15-20 % más bajas) tras la administración concomitante de carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

En estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas parciales, se demostró que las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de levetiracetam, carbamazepina, carbamazepina-epóxido, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina monohidroxi derivado (MHD), fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no fueron afectadas por la administración concomitante de lacosamida.

Digoxina: en pacientes sanos, no se modificó la farmacocinética de digoxina (0,5 mg/día) cuando se administró conjuntamente con lacosamida (400 mg/día).

Metformina: no se modificó la farmacocinética de lacosamida (400 mg/día) cuando se administró conjuntamente con metformina (500 mg 3 veces al día).

Omeprazol: omeprazol es sustrato e inhibidor de CYP 2C19.

En pacientes sanos, no se modificó la farmacocinética de omeprazol (40 mg única dosis) cuando se administra conjuntamente con lacosamida (600 mg/día).

La farmacocinética de lacosamida (300 mg dosis única) no se ve afectada por la administración concomitante de omeprazol (40 mg/día). Sin embargo, los niveles plasmáticos del metabolito o-desmetil se redujeron un 60% en presencia de omeprazol.

Midazolam: midazolam es sustrato de CYP 3A4.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Co-Director Técnico
M.N. 13478

La farmacocinética de midazolam (7,5 mg dosis única) no se ve afectada por la administración concomitante de lacosamida (200 mg dosis única o dosis repetidas de 400 mg/día).

Anticonceptivos orales: en pacientes sanos, los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anticonceptivos orales conteniendo 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel, no se vieron afectados por la administración conjunta de lacosamida (400 mg/día), excepto por un incremento del 20% en la C_{max} de etinilestradiol.

Warfarina: en pacientes sanos, no se modificaron los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de warfarina (25 mg dosis única) cuando se administró conjuntamente con lacosamida (400 mg/día).

Drogas que prolongan el intervalo PR: véase PRECAUCIONES.

REACCIONES ADVERSAS

Monoterapia:

Reacciones adversas que indujeron a la discontinuación del tratamiento: aproximadamente un 16% de los pacientes que recibieron lacosamida en monoterapia, en dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día, en estudios clínicos controlados, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuentemente reportada que condujo a la discontinuación del tratamiento con una frecuencia ≥ 1 % fue mareos.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de lacosamida en monoterapia fueron similares a las observadas con la terapia adyuvante. Además fue reportado insomnio con una incidencia ≥ 2 %.

Terapia adyuvante:

Reacciones adversas que indujeron a la discontinuación del tratamiento: aproximadamente un 8 %, 17 % y 29% de los pacientes que recibieron lacosamida en dosis recomendadas de 200, 400 y 600 mg/día, respectivamente (vs. 5% de los pacientes que recibieron placebo) en estudios clínicos controlados, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas que condujeron a la discontinuación del tratamiento con una frecuencia >1 % fueron: mareos, ataxia, vómitos, diplopía, náuseas, vértigo y visión borrosa.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de lacosamida con una incidencia ≥ 2 %, en pacientes adultos con crisis convulsivas parciales, fueron:

Sensoriales: vértigo, diplopía, visión borrosa.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea

Neurológicas: mareos, cefaleas, ataxia, somnolencia, temblores, nistagmus, trastorno del equilibrio, deterioro de la memoria.

Psiquiátricas: depresión.

Dermatológicas: prurito.

Otras: fatiga, alteraciones en la marcha, astenia, contusión, laceración de la piel.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Gilardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478

Pacientes pediátricos: en estudios controlados en pacientes pediátricos de 4 a 17 años de edad con crisis de inicio parcial se observaron reacciones adversas similares a las reportadas en pacientes adultos.

Alteraciones de laboratorio: en estudios controlados en pacientes adultos con crisis convulsivas parciales que recibieron lacosamida en combinación con otras drogas antiepilépticas, se observaron alteraciones en los parámetros de la función hepática (elevación de ALT ≥ 3) con una incidencia del 0,7 % en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Otras reacciones adversas observadas con lacosamida y superior a placebo fueron:

Cardíacas: palpitaciones.

Gastrointestinales: constipación, dispepsia, boca seca, hipoestesia oral.

Neurológicas: parestesias, alteraciones cognitivas y de la atención, hipoestesias, disartria, síndrome cerebeloso.

Psiquiátricas: irritabilidad, confusión, alteración del humor, humor depresivo.

Musculo-esqueléticas: espasmos musculares.

Sensoriales: tinnitus.

Sanguíneas y linfáticas: neutropenia, anemia.

Otras: pirexia, sensación de ebriedad, caídas.

Reacciones adversas postcomercialización:

Debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o la relación causal con la droga. Estas reacciones adversas incluyen: agranulocitosis, agresión, agitación, alucinaciones, insomnio, desórdenes psicóticos, angioedema, rash, urticaria, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de la ingesta de más de 800 mg de lacosamida (el doble de la dosis diaria recomendada) se han reportado los siguientes síntomas: mareos, náuseas y convulsiones (tónico-clónicas generalizadas, estatus epiléptico). Asimismo se han observado alteraciones de la conducción cardíaca, confusión, disminución del nivel de consciencia, shock cardiogénico y coma. Se han reportado casos fatales tras la administración de varios gramos de lacosamida.

Tratamiento: no hay antídoto específico para lacosamida. Luego de la sospecha de una sobredosis, se recomienda hospitalización del paciente, medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Se puede incluir hemodiálisis de ser necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (T.E. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIONES

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Co. Técnico
M.N. 13478

COMIL 50-100-150-200 (comprimidos recubiertos): envases con 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

COMIL 50: Comprimidos oblongos, recubiertos de color rosado.

COMIL 100: Comprimidos oblongos, recubiertos de color amarillo.

COMIL 150: Comprimidos recubiertos oblongos de color naranja.

COMIL 200: Comprimidos recubiertos oblongos de color azul.

COMIL (solución oral): frascos conteniendo 200 ml, 300 ml y 400 ml acompañado de vaso dosificador y jeringa plástica graduada.

Líquido de color ligeramente amarillento, con aroma a frutilla.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia medica, y no puede repetirse sin nueva receta medica".

Conservación:

COMIL 50-100-150-200 (comprimidos recubiertos): Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

COMIL (solución oral): Mantener a temperatura ambiente no superior a 30 °C. Una vez abierto, puede utilizarse durante un máximo de 7 semanas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 57108.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / .../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Leonardo Gilgardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-39329362-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 19 de Junio de 2020

Referencia: EX-2019-01854374- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod. COMIL.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 13:16:02 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 13:14:57 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5425-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada COMIL / LACOSAMIDA, Certificado N° 57.108.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará COMIL / LACOSAMIDA, la nueva forma farmacéutica de SOLUCIÓN ORAL, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-43786157-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 57.108 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptase el rótulo que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-39329540-APN-DERM#ANMAT; prospecto que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-39329362-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente que se corresponde con GEDO Nº IF-2020-39329246-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 9707/19.

ARTICULO 5°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-01854374-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.21 16:03:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 16:03:59 -03:00