



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN Nº

0514

BUENOS AIRES, **25 ENE 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018156-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y


CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5 Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).





"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0514**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 015 4

1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LC 2291y nombre/s genérico/s LACOSAMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0514**

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-018156-11-7

DISPOSICIÓN Nº:

0514


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0514

Nombre comercial: LC 2291

Nombre/s genérico/s: LACOSAMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304, ESQ. BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - AV. BOYACA 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 50 mg de LACOSAMIDA.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

0514

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, TALCO 3.25 mg,
CROSCARMELOSA SODICA 12.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg,
POLIETILENGLICOL 6000 0.75 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 1.25 mg,
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.015 mg,
CROSPVIDONA 12.5 mg, OPADRY II 3.485 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 3.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

05 17

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 100 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 5.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.75 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.07 mg, CROSPVIDONA 25 mg, OPADRY II 3.43 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 7.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

0514

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 150 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, TALCO 9.006 mg, CROSCARMELOSA SODICA 37.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 120 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 3.75 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.034 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.1 mg, CROSPOLIDONA 37.5 mg, OPADRY II 6.86 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 11.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

0511

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 200 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, TALCO 12.25 mg,



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

05 17

CROSCARMELOSA SODICA 50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 160 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.25 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg, CROSPROVIDONA 50 mg, OPADRY II 10.23 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 15 mg, AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0.27 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Lacosamida inyectable intravenosa está indicado

^



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia con crisis convulsivas de inicio parcial cuando la administración por vía oral no es posible.

Concentración/es: 200 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 200 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 160.8 mg, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=3.5-5, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 20 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1, 3, 5, 10, 50 y 100 frascos ampollas, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 5, 10, 50 y 100 frascos ampollas, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

0514

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

05

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



0514

DECRETO Nº 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3º - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 50 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

LACOSAMIDA	50,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	40,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	3,750 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,250 mg
Croscarmelosa sódica	12,500 mg
Crospovidona	12,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Talco	3,250 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry II	3,485 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Oxido de hierro rojo	0,015 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 44/87



13

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

(Handwritten signature)

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.021

rab



03

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 50 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

LACOSAMIDA	50,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	40,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	3,750 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,250 mg
Croscarmelosa sódica	12,500 mg
Crospovidona	12,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Talco	3,250 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry II	3,485 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Oxido de hierro rojo	0,015 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.094

rab



0574

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

C

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.D. PROF. 11.317

rmb



0514

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 100 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

LACOSAMIDA	100,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	80,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	7,500 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,500 mg
Croscarmelosa sódica	25,000 mg
Crospovidona	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Talco	5,750 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry II	3,430 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Oxido de hierro amarillo	0,070 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.007

rab



05/1/4

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.032

rab



0514

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 100 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

LACOSAMIDA	100,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	80,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	7,500 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,500 mg
Croscarmelosa sódica	25,000 mg
Crospovidona	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Talco	5,750 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry II	3,430 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Oxido de hierro amarillo	0,070 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



05/9/6

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 2869-11.037

rab



0514

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 150 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

LACOSAMIDA	150,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	120,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	11,250 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,750 mg
Croscarmelosa sódica	37,500 mg
Crospovidona	37,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,000 mg
Talco	9,006 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Opadry II	6,860 mg
Polietilenglicol 6000	1,500 mg
Oxido de hierro amarillo	0,100 mg
Oxido de hierro rojo	0,034 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



0514

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11-887

ratb



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 150 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

LACOSAMIDA	150,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	120,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E 15	11,250 mg
Hidroxiopropilcelulosa	3,750 mg
Croscarmelosa sódica	37,500 mg
Crospovidona	37,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,000 mg
Talco	9,006 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Opadry II	6,860 mg
Polietilenglicol 6000	1,500 mg
Oxido de hierro amarillo	0,100 mg
Oxido de hierro rojo	0,034 mg

HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Posología: ver prospecto interno.

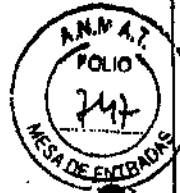
Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.B. PROF. 11.037

rab



0514

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.437

rab



0514

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 200 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

LACOSAMIDA	200,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	160,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	15,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,000 mg
Croscarmelosa sódica	50,000 mg
Crospovidona	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Talco	12,250 mg
Estearato de magnesio	6,000 mg
Opadry II	10,230 mg
Polietilenglicol 6000	2,250 mg
Laca azul indigo carmín	0,270 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PRO. 11.037



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11/003

rab



05114

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 200 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

LACOSAMIDA	200,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	160,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E 15	15,000 mg
Hidroxiopropilcelulosa	5,000 mg
Croscarmelosa sódica	50,000 mg
Crospovidona	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Talco	12,250 mg
Estearato de magnesio	6,000 mg
Opadry II	10,230 mg
Polietilenglicol 6000	2,250 mg
Laca azul indigo carmín	0,270 mg

Pesología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIBE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



0374

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 200 mg

Inyectable

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 ampolla.

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Lacosamida	200,000 mg
Excipientes	
Cloruro de sodio	160,800 mg
Acido Clorhídrico	c.s.p. pH 3,50-5,00
Agua para inyección	c.s.p. 20,000 mL

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

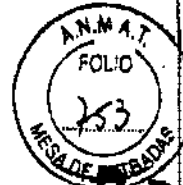
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 3, 5 y 10 ampollas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



05/94

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2291

LACOSAMIDA, 200 mg

Inyectable

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 50 ampollas.

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Lacosamida		200,000 mg
Excipientes		
Cloruro de sodio		160,800 mg
Acido Clorhídrico	c.s.p.	pH 3,50-5,00
Agua para inyección	c.s.p.	20,000 mL

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 100 ampollas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



0514

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO
PROYECTO DE PROSPECTO
LC 2291

Comprimidos recubiertos: LACOSAMIDA, 50, 100, 150 y 200 mg

Inyectable: LACOSAMIDA, 200 mg

Comprimidos recubiertos - Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmulas:

Comprimidos recubiertos x 50 mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

LACOSAMIDA	50,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	40,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E 15	3,750 mg
Hidroxiopropilcelulosa	1,250 mg
Croscarmelosa sódica	12,500 mg
Crospovidona	12,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Talco	3,250 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Opadry II	3,485 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Oxido de hierro rojo	0,015 mg

Comprimidos recubiertos x 100 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

LACOSAMIDA	100,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	80,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E 15	7,500 mg

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.287



Hidroxiopropilcelulosa	2,500 mg
Croscarmelosa sódica	25,000 mg
Crospovidona	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Talco	5,750 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry II	3,430 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg
Oxido de hierro amarillo	0,070 mg

Comprimidos recubiertos x 150 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

LACOSAMIDA	150,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	120,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E 15	11,250 mg
Hidroxiopropilcelulosa	3,750 mg
Croscarmelosa sódica	37,500 mg
Crospovidona	37,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,000 mg
Talco	9,006 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Opadry II	6,860 mg
Polietilenglicol 6000	1,500 mg
Oxido de hierro amarillo	0,100 mg
Oxido de hierro rojo	0,034 mg

Comprimidos recubiertos x 200 mg

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

LACOSAMIDA	200,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	160,000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E 15	15,000 mg
Hidroxiopropilcelulosa	5,000 mg

LABORATORIOS CABASCO S.A.L.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAY. PROF. 11.037



015 7 2

Croscarmelosa sódica	50,000 mg
Crospovidona	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Talco	12,250 mg
Estearato de magnesio	6,000 mg
Opadry II	10,230 mg
Polietilenglicol 6000	2,250 mg
Laca azul indigo carmín	0,270 mg

Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Lacosamida	200,000 mg
Excipientes	
Cloruro de sodio	160,800 mg
Acido Clorhídrico	c.s.p. pH 3,50-5,00
Agua para inyección	c.s.p. 20,000 mL

Acción Terapéutica: antiepiléptico.

Indicaciones

Crisis convulsivas de inicio parcial

LC 2291 (lacosamida) vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

LC 2291 (lacosamida) inyectable intravenosa está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia con crisis convulsivas de inicio parcial cuando la administración por vía oral no es posible.

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto por el cual LC 2291 ejerce su efecto antiepiléptico en los seres humanos aún no ha sido establecido por completo. Los estudios electrofisiológicos *in vitro* han mostrado que la lacosamida aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes del voltaje, lo que produce estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva.

La lacosamida se une a la proteína 2 mediadora de la respuesta a la colapsina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



(CRMP-2), una fosfoproteína que se expresa principalmente en el sistema nervioso y que participa en la diferenciación neuronal y el control del desarrollo axonal. Se desconoce el rol de la unión a la CRMP-2 en las crisis convulsivas.

Farmacodinamia

Se llevó a cabo un análisis de la farmacocinética-farmacodinamia (eficacia) sobre la base de los datos agrupados de 3 estudios de eficacia en crisis convulsivas de inicio parcial. La exposición a la lacosamida se correlaciona con la reducción de la frecuencia de las crisis. Sin embargo, las dosis mayores a 400 mg/día no parecen brindar un beneficio adicional en los grupos analizados.

Electrofisiología cardíaca

Se determinaron los efectos electrofisiológicos de lacosamida en un estudio doble ciego, randomizado, de farmacología clínica con 247 sujetos. Se compararon las dosis de 400 mg/día y 800 mg/día con el placebo y un control positivo (400 mg de moxifloxacina). Lacosamida no prolongó el intervalo QTc ni produjo un efecto relacionado con la dosis ni clínicamente importante sobre la duración del QRS. Lacosamida causó un aumento leve y dosis dependiente del intervalo PR. En estado de equilibrio, el tiempo transcurrido del PR medio máximo observado correspondió al t_{max} . El aumento máximo sustraído del placebo del intervalo PR (en el t_{max}) fue 7,3 ms en el grupo de 400 mg/día y de 11,9 ms en el grupo de 800 mg/día. En los pacientes que participaron en estudios controlados, el aumento del intervalo máximo sustraído del placebo del intervalo PR medio con la dosis de 400 mg/día de lacosamida fue 3,1 ms en los pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial y 9,4 ms en los pacientes con neuropatía diabética.

Farmacocinética: se estudió la farmacocinética de lacosamida en sujetos adultos sanos (rango de edad de 18 a 87 años), adultos con crisis convulsivas de inicio parcial, adultos con neuropatía diabética y sujetos con deterioro de la función renal y hepática.

Lacosamida se absorbe completamente después de la administración oral con un efecto de primer paso insignificante, con una biodisponibilidad absoluta alta, de aproximadamente el 100%. Las concentraciones plasmáticas máximas de lacosamida se producen alrededor de 1 a 4 horas después de la administración oral, y la vida media de eliminación es de aproximadamente 13 horas. Las concentraciones

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



0514

plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan después de 3 días con una administración repetida dos veces por día. La farmacocinética de lacosamida es proporcional a la dosis (100-800 mg) y no varían con el tiempo, con una variabilidad intersujetos e intrasujetos baja. En comparación con la lacosamida, el metabolito principal, el metabolito o-desmetilado, tiene un t_{max} (0,5 a 12 horas) y una vida media de eliminación (15 a 23 horas) más prolongados.

Absorción y biodisponibilidad

Lacosamida se absorbe completamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral de los comprimidos de lacosamida es de aproximadamente el 100%. Los alimentos no afectan la tasa ni el alcance de la absorción.

Luego de la administración intravenosa, se alcanza la C_{max} al finalizar la infusión. Las infusiones intravenosas de 30 minutos y 60 minutos son bioequivalentes al comprimido de administración oral.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,6 l/kg y, en consecuencia, es cercano al volumen de agua corporal total. Lacosamida se une a las proteínas plasmáticas en menos de 15%.

Metabolismo y eliminación

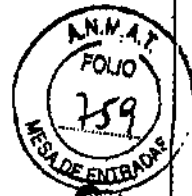
Lacosamida se elimina principalmente de la circulación sistémica a través de la excreción renal y la biotransformación.

Después de la administración oral e intravenosa de 100 mg de lacosamida radiomarcada con ^{14}C , aproximadamente el 95% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, y menos del 0,5%, en las heces. Los componentes principales excretados fueron la lacosamida sin modificar (alrededor del 40% de la dosis), su metabolito o-desmetilado (aproximadamente el 30%), y una fracción polar de estructura desconocida (~20%). La exposición plasmática del metabolito humano principal, lacosamida o-desmetilado, representa alrededor del 10% de la de lacosamida. Este metabolito no tiene actividad farmacológica conocida. La lacosamida es un sustrato del CYP2C19. No es clara la contribución relativa de otras isoformas del CYP o enzimas no CYP al metabolismo de la lacosamida. La vida media de eliminación del fármaco no modificado es de aproximadamente 13 horas y no se ve alterada por las distintas dosis, las dosis múltiples o la administración

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

ralb



05/12

intravenosa.

La lacosamida no presenta interconversión enantiomérica.

Poblaciones especiales

Deterioro de la función renal

La lacosamida y su principal metabolito se eliminan de la circulación sistémica mayormente a través de la excreción renal. El AUC de lacosamida aumenta aproximadamente el 25% en los pacientes con deterioro de la función renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min) y moderado (CL_{CR} 30-50 ml/min) y el 60% en los pacientes con deterioro de la función renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min), en comparación con los sujetos con función renal normal ($CL_{CR} > 80$ ml/min), mientras que la C_{max} no se vio afectada. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con deterioro grave de la función renal ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) y en los pacientes con enfermedad renal terminal. lacosamida se elimina eficazmente del plasma a través de la hemodiálisis. Después de un tratamiento de hemodiálisis durante 4 horas, el AUC de lacosamida se redujo alrededor del 50%. Por lo tanto, se debe considerar un suplemento de la dosis de hasta 50% después de la hemodiálisis. En todos los pacientes con deterioro de la función renal, se debe considerar con cuidado el ajuste de la dosis [ver *Posología y modo de administración*].

Deterioro de la función hepática

Dado que la lacosamida se metaboliza en hígado, los sujetos con deterioro moderado de la función hepática (Child-Pugh B) muestran concentraciones plasmáticas de lacosamida más altas (AUC aproximadamente 50-60% más alta en comparación con los sujetos sanos). Se debe ajustar la dosis con cuidado en los pacientes con deterioro de la función hepática. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática.

Se debe observar atentamente a los pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática durante el ajuste de la dosis. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática. No se evaluó la farmacocinética de lacosamida en los pacientes con deterioro grave de la función hepática; por lo que no se recomienda el uso de LC 2291 en estos

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11 037

rab



0511

pacientes [ver *Posología y modo de administración*]. Se debe monitorear exhaustivamente a los pacientes con deterioro de la función hepática y renal concurrente durante el ajuste de la dosis.

Pacientes geriátricos: en los pacientes de edad avanzada (>65 años), el AUC y la $C_{\text{máx}}$ normalizados en función de la dosis y el peso corporal aumentan alrededor del 20% en comparación con los sujetos jóvenes (18-64 años). Es posible que esto se relacione con el peso corporal y la disminución de la función renal en los sujetos de edad avanzada. No se considera necesaria una reducción de la dosis.

Pacientes pediátricos: no se estudió la farmacocinética de lacosamida en los pacientes pediátricos.

Sexo: el sexo no tiene una influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de lacosamida.

Polimorfismo CYP2C19: no existen diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de lacosamida entre los poco metabolizadores y los metabolizadores extensos del CYP2C19.

Interacciones medicamentosas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

Lacosamida no induce actividad enzimática de las isoformas metabolizadoras del citocromo P450 CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. La lacosamida no inhibe al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 en las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos. Lacosamida tiene el potencial de inhibir el CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. Sin embargo, un estudio *in vivo* con omeprazol no mostró un efecto inhibitorio sobre la farmacocinética del omeprazol. La lacosamida no fue un sustrato ni un inhibidor de la P-glicoproteína. La lacosamida es un sustrato del CYP2C19. No es clara la contribución relativa de otras enzimas de la isoforma CYP y no CYP al metabolismo de la lacosamida. Dado que <15% de la lacosamida se une a las proteínas plasmáticas, no es probable que se produzca una interacción clínicamente relevante con otros fármacos a través de la competencia por los sitios de unión a las proteínas.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

Estudios de interacción medicamentosa con MAE

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



0574

Efecto de lacosamida sobre los MAE concomitantes: una dosis de lacosamida de 400 mg/día no influyó sobre la farmacocinética de 600 mg/día de ácido valproico ni de 400 mg/día de carbamazepina en sujetos sanos.

Los estudios clínicos controlados con placebo en los pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de levotiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, el monohidroxi derivado de oxcarbazepina (MHD), fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la administración concomitante de lacosamida en cualquier dosis.

Efecto de los MAE concomitantes sobre lacosamida: los estudios de interacción medicamentosa en sujetos sanos mostraron que una dosis de 600 mg/día de ácido valproico no influyó sobre la farmacocinética de 400 mg/día de lacosamida. Del mismo modo, 400 mg/día de carbamazepina no influyeron sobre la farmacocinética de lacosamida en un estudio con sujetos sanos. Los resultados poblacionales de la farmacocinética en los pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial indicaron una leve reducción (15% a 20% menor) de las concentraciones plasmáticas de lacosamida cuando se coadministró con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

Estudios de interacción medicamentosa con otros fármacos

Digoxina

Lacosamida (400 mg/día) no produjo efectos sobre la farmacocinética de la digoxina (0,5 mg una vez por día) en un estudio con sujetos sanos.

Metformina

No hubo cambios clínicamente relevantes en los niveles de metformina después de la coadministración de lacosamida (400 mg/día). La metformina (500 mg tres veces por día) no tuvo efectos sobre la farmacocinética de lacosamida (400 mg/día).

Omeprazol

El omeprazol es un sustrato e inhibidor del CYP2C19.

Lacosamida (600 mg/día) no produjo efectos sobre la farmacocinética del omeprazol (dosis única de 40 mg) en sujetos sanos. Los datos indicaron que la lacosamida *in vivo* tuvo efectos inhibitorios o inductores menores sobre el CYP2C19.

El omeprazol en una dosis de 40 mg una vez por día no afectó la farmacocinética de

LABORATORIOS CASABCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.022

rab



05/19

lacosamida (dosis única de 300 mg). No obstante, los niveles plasmáticos del metabolito o-desmetilado se redujeron alrededor del 60% en presencia del omeprazol.

Anticonceptivos orales

Lacosamida (400 mg/día) no afectó la farmacodinamia ni la farmacocinética de un anticonceptivo oral con 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonogestrel en sujetos sanos, excepto por un aumento observado del 20% de la $C_{máx}$ del etinilestradiol.

Posología y Modo de administración: LC 2291 puede tomarse con o sin alimentos.

Crisis convulsivas de inicio parcial

LC 2291 puede administrarse inicialmente tanto por vía oral como intravenosa. La dosis inicial debe ser de 50 mg dos veces por día (100 mg por día). La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad individuales, a razón de 100 mg/día por semana, y administrarse en dos dosis divididas para alcanzar una dosis diaria de 200 a 400 mg/día. En estudios clínicos, una dosis diaria de 600 mg no fue más eficaz que una de 400 mg por día y estuvo asociada con una tasa sustancialmente más alta de reacciones adversas [ver *Estudios clínicos*].

Cambio de la administración oral a la administración intravenosa

Al cambiar de la administración oral a la administración intravenosa de LC 2291, la dosis intravenosa total diaria inicial debe ser equivalente a la dosis oral diaria total y debe administrarse con la misma frecuencia, y debe infundirse por vía intravenosa durante un período de 30 a 60 minutos. Se cuenta con experiencia de administración intravenosa dos veces por día durante un máximo de 5 días.

Cambio de administración intravenosa a administración oral

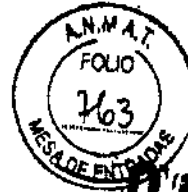
Al final del período de tratamiento intravenoso, el paciente puede volver a recibir LC 2291 por vía oral con una dosis y una frecuencia equivalentes a las de la administración intravenosa.

Compatibilidad y estabilidad

LC 2291 puede administrarse por vía intravenosa sin diluir o bien con diluyentes. Se demostró que la inyección de lacosamida es físicamente compatible y químicamente estable con los siguientes diluyentes durante al menos 24 horas

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



almacenada en recipientes de vidrio o bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) a temperatura ambiente 15-30°C (59-86°F).

Diluyentes:

Solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9% (p/v)

Solución para inyección de dextrosa al 5% (p/v)

Solución para inyección de lactato de Ringer

La estabilidad de lacosamida inyectable en otras soluciones para infusión no se ha evaluado. No debe utilizarse el producto si presenta partículas o cambio en el color. -- Debe desecharse cualquier excedente de LC 2291 inyectable que no se haya utilizado.

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de leve a moderado de la función renal. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día de lacosamida para pacientes con deterioro grave de la función renal [clearance de creatinina (CL_{CR}) ≤ 30 ml/min)] y para pacientes con enfermedad renal terminal. Lacosamida se elimina eficazmente del plasma por medio de hemodiálisis. Tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, debe considerarse un suplemento del 50% de la dosis. La determinación de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Pacientes con deterioro de la función hepática

El ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para los pacientes con deterioro de leve a moderado de la función hepática.

No se recomienda el uso de LC 2291 en pacientes con deterioro grave de la función hepática [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Pacientes con bloqueo auriculo-ventricular de 2° o 3° grado conocido.

Precauciones y Advertencias

Ideas y comportamientos suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (MAE), incluso LC 2291, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que los reciben. Debe supervisarse a los pacientes tratados con cualquier MAE para cualquier indicación.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.000

rab



0514

para detectar la aparición o el agravamiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas y/o los cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis combinados de 199 estudios clínicos controlados con placebo (como monoterapia y tratamiento adyuvante) de 11 MAE distintos mostraron que los pacientes randomizados para recibir uno de los MAE tuvieron aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC del 95%: 1,2; 2,7) de experimentar pensamientos o comportamientos suicidas, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. En estos estudios, en los cuales la mediana de tratamiento fue de 12 semanas, la incidencia estimada de comportamiento o ideación suicida entre los 27.863 pacientes tratados con MAE fue de 0,43%, en comparación con el 0,24% en los 16.029 pacientes tratados con placebo. Esto representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida cada 530 pacientes tratados. Ocurrieron 4 suicidios en los pacientes tratados con el principio activo en los estudios y no ocurrió ninguno en los tratados con placebo, pero la cantidad de eventos es insuficiente para permitir extraer conclusiones sobre el efecto del medicamento en los suicidios.

El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los MAE se observó ya a la semana después de comenzar el tratamiento y persistió durante todo el período de tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió por más de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas no pudo evaluarse más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamiento o comportamiento suicida en general fue constante con todos los medicamentos en los datos analizados. Los hallazgos de aumento del riesgo con MAE de varios mecanismos de acción y con varias indicaciones sugieren que el riesgo está presente con todos los MAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente con la edad (de 5 a 100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo para todos los MAE analizados, de acuerdo con la indicación correspondiente.

Tabla 1. Riesgo por indicación para los medicamentos antiepilépticos incluidos en el análisis combinado				
Indicación	Pacientes con placebo con e-	Pacientes con principio Acti-	Riesgo Relativo: Incidencia de even-	Diferencia entre ries-

LABORATORIOS CASASCO S.A. C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROC. 11-887

rab



	ventos cada 1000 pacientes	vo con eventos cada 1000 pacientes	tos en pacientes con principio activo/ incidencia en pacientes con placebo	gos: Pacientes adicionales con principio activo con eventos cada 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Trastornos psiquiátricos	5,7	8,5	1,5	2,9
Otras	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los estudios clínicos de epilepsia que en los estudios clínicos de otros trastornos psiquiátricos, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares.

Cuando se considere prescribir LC 2291 u otro MAE, se debe ponderar este riesgo con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se recetan medicamentos antiepilépticos se asocian con morbilidad y un aumento del riesgo del pensamiento o comportamiento suicida. Si los pensamientos o comportamientos suicidas aparecieran durante el tratamiento, el médico que recetó el medicamento debe determinar si la aparición de estos síntomas en el paciente está relacionada con la enfermedad que se trate.

Los pacientes, las personas a cargo de ellos y sus familias deben saber que los MAE aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas, y se les debe advertir que estén atentos para detectar la aparición o el agravamiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas o de pensamientos sobre automutilación. Los comportamientos preocupantes deben informarse de inmediato a los profesionales de la salud.

Mareos y ataxia

Debe informarse a los pacientes que LC 2291 puede causar mareos y ataxia. En consecuencia, se les debe recomendar que no conduzcan ni operen maquinaria compleja hasta que estén familiarizados con el efecto de LC 2291 sobre su capacidad de realizar esas actividades.

En pacientes con crisis de inicio parcial en tratamiento con 1 a 3 MAE concomitantes, se informaron mareos en el 25% de los pacientes randomizados a las

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. UBA



0577

dosis recomendadas (200-400 mg/día) de lacosamida (en comparación con el 8% de los pacientes randomizados al placebo). Los mareos fueron el evento adverso que causó discontinuación con más frecuencia (3%). El 6% de los pacientes randomizados a las dosis recomendadas (200-400 mg/día) de lacosamida experimentó ataxia (en comparación con el 2% de los pacientes randomizados al placebo). El inicio de los mareos y la ataxia se observó con más frecuencia durante el ajuste de la dosis. Se produjo un aumento sustancial de estos eventos adversos con dosis mayores a 400 mg/día [ver *Reacciones adversas/Tabla 2*].

Tareas peligrosas

No deben realizarse tareas peligrosas (trepar, manejar máquinas o vehículos, etc) hasta tanto no se conozca la respuesta individual al medicamento.

Alteraciones del ritmo cardíaco y de la conducción

Prolongación del intervalo PR

Se observaron prolongaciones del intervalo PR dependientes de la dosis con lacosamida en estudios clínicos con pacientes y con voluntarios sanos. En estudios clínicos con pacientes con epilepsia de inicio parcial se observó bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado asintomático como reacción adversa en el 0,4% (4/944) de los pacientes randomizados para recibir lacosamida y en el 0% (0/364) de los pacientes randomizados para recibir placebo. En estudios clínicos en pacientes con neuropatía diabética, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático como reacción adversa en el 0,5% (5/1023) de los pacientes que recibieron lacosamida y en el 0% (0/291) de los pacientes que recibieron placebo. Cuando se administra lacosamida con otros medicamentos que prolongan el intervalo PR, es posible que tal prolongación aumente.

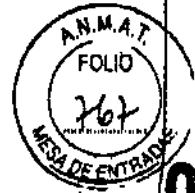
Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones conocidas de la conducción (por ej., bloqueo AV de primer grado marcado, bloqueo AV de segundo grado o mayor y síndrome de disfunción sinusal sin marcapasos) o con cardiopatías graves, tales como isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca. En estos pacientes, se recomienda realizar un ECG antes de comenzar el tratamiento y luego de ajustar la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Fibrilación auricular y aleteo auricular

No se observaron casos de fibrilación auricular o aleteo auricular en los estudios de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 2.105-11337



0574

investigación a corto plazo con lacosamida en pacientes con epilepsia. En pacientes con neuropatía diabética, el 0,5% de los pacientes experimentó una reacción adversa de fibrilación auricular o aleteo auricular, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Es posible que la administración lacosamida provoque una predisposición a las arritmias auriculares (fibrilación o aleteo auricular), en especial en pacientes con neuropatía diabética y/o trastornos cardiovasculares. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la fibrilación auricular y el aleteo auricular (por ej., palpitaciones, pulso rápido, dificultad para respirar) y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico si se presentan estos síntomas.

Síncope

En los estudios controlados a corto plazo con lacosamida en pacientes con epilepsia sin enfermedades sistémicas significativas, no se observó aumento del síncope en comparación con el placebo. En estudios controlados a corto plazo en pacientes con neuropatía diabética, el 1,2% de los pacientes que recibieron lacosamida informó una reacción adversa de síncope o pérdida de conciencia, en comparación con el 0% de los pacientes con neuropatía diabética tratados con placebo. La mayor parte de los casos de síncope se observó en pacientes que recibieron dosis superiores a 400 mg/día. La causa del síncope no se determinó en la mayoría de los casos. No obstante, varios casos se asociaron con hipotensión ortostática, el aleteo auricular o la fibrilación auricular (y la taquicardia asociada) o a la bradicardia.

Retiro de los medicamentos antiepilépticos (MAE)

Como con todos los MAE, LC 2291 debe retirarse en forma gradual (como mínimo durante una semana) para minimizar el potencial de un aumento en la frecuencia de las crisis en pacientes con trastornos convulsivos.

Reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos

Se observó un caso de hepatitis y nefritis sintomática entre los 4011 sujetos expuestos a lacosamida durante el desarrollo clínico. El evento ocurrió en un voluntario sano 10 días después de interrumpir el tratamiento con lacosamida. El caso coincide con una reacción tardía de hipersensibilidad en múltiples órganos. Otros casos potenciales fueron 2 manifestaciones de erupción cutánea y aumento de las enzimas hepáticas y 1 ocurrencia de miocarditis y hepatitis de etiología incierta.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11-037



514

También se han informado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés) con otros anticonvulsivos y, en general, aunque no siempre, se presentan con fiebre y erupción cutánea asociadas a otros sistemas orgánicos, que pueden o no incluir eosinofilia, hepatitis, nefritis, linfadenopatía y/o miocarditis. Debido a que la expresión de este trastorno es variable, es posible que ocurran otros signos y síntomas sistémicos que no se detallan aquí. Si se sospecha esta reacción, LC 2291 debe discontinuarse y comenzar un tratamiento alternativo.

Interacciones medicamentosas: los estudios de interacción medicamentosa en sujetos sanos no mostraron interacciones farmacocinéticas entre lacosamida y carbamazepina, valproato, digoxina, metformina, omeprazol o anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol o levonogestrel. No hubo evidencia de ninguna interacción medicamentosa relevante de lacosamida con los MAE de uso frecuente en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial. La falta de interacción farmacocinética no descarta la posibilidad de interacciones farmacodinámicas, en particular entre medicamentos que afectan el sistema de conducción cardíaca.

Embarazo:

Embarazo categoría C

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. LC 2291 debe utilizarse durante el embarazo sólo si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial al feto.

La lacosamida produjo toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal y perinatal, déficit de crecimiento) en ratas tras la administración durante la preñez. Se observó neurotoxicidad en el desarrollo en ratas después de la administración durante un período del desarrollo posnatal equivalente al tercer trimestre del embarazo en seres humanos. Los efectos se observaron con dosis asociadas a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes. Se ha demostrado *in vitro* que la lacosamida interfiere con la actividad de la proteína 2 mediadora de la respuesta a la colapsina (CRMP-2), una proteína que participa en la diferenciación neuronal y el control del desarrollo axonal. No pueden descartarse potenciales

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. U.N.S.P.

rsb



efectos adversos en el desarrollo del SNC. Cuando la lacosamida (25 mg/kg/día, 70 mg/kg/día o 200 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas durante la gestación, el parto y la lactancia, se observó un aumento de la mortalidad perinatal y una disminución del peso corporal en las crías con la dosis más alta. La dosis sin efectos de toxicidad en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas (70 mg/kg/día) se asoció con un AUC de lacosamida plasmática materna aproximadamente igual a la humana con la DMRH.

La administración oral de lacosamida (30 mg/kg/día, 90 mg/kg/día o 180 mg/kg/día) a ratas durante los períodos neonatales y juveniles del desarrollo posnatal causó disminución de los pesos cerebrales y cambios neurológicos y en el comportamiento a largo plazo (alteración del desempeño en campo abierto, déficit del aprendizaje y la memoria). En general se considera que el primer período posnatal en ratas corresponde al último período del embarazo en los seres humanos, en lo que respecta al desarrollo cerebral. La dosis sin efectos de neurotoxicidad en el desarrollo en ratas se asoció con un AUC de lacosamida plasmática de aproximadamente 0,5 veces la de los seres humanos con la DMRH.

Trabajo de parto y parto

Se desconocen los efectos de lacosamida en el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas. En un estudio en ratas antes y después del parto, se observó una tendencia a una gestación prolongada en todos los grupos tratados con lacosamida con exposiciones plasmáticas (AUC) iguales o menores al AUC plasmática en humanos con la dosis máxima recomendada en humanos de 400 mg/día.

Lactancia: los estudios en ratas en período de lactancia han demostrado que la lacosamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si lacosamida se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana, debe tomarse una decisión de discontinuar la lactancia o la administración de lacosamida, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos de <17 años de edad.

Uso en geriatría: la cantidad de pacientes de edad avanzada inscriptos en estudios de crisis convulsivas de inicio parcial (n=18) no fue suficiente para evaluar en forma

LABORATORIOS CASASCO S.A. C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.031



adecuada la eficacia de lacosamida en esta población.

En sujetos sanos, los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max} normalizados por la dosis y el peso corporal fueron aproximadamente 20% más altos en sujetos de edad avanzada, en comparación con los sujetos jóvenes. Las concentraciones plasmáticas levemente más altas de lacosamida en los sujetos de edad avanzada posiblemente se deban a las diferencias en el agua corporal total (masa corporal magra) y la disminución del clearance renal asociada con la edad. No se considera necesario ajustar la dosis de lacosamida según la edad. El ajuste de la dosis debe hacerse con cuidado en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con deterioro de la función renal

Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes con deterioro grave de la función renal ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal. Lacosamida se elimina en forma eficaz del plasma por medio de hemodiálisis. Tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, el AUC de lacosamida se reduce en aproximadamente un 50%. Por lo tanto, se debe considerar un suplemento de la dosis del 50% después de la hemodiálisis. El ajuste de la dosis debe realizarse con cuidado en todos los pacientes con deterioro de la función renal.

Pacientes con deterioro de la función hepática

Se debe monitorear exhaustivamente a los pacientes con deterioro de leve a moderado de la función hepática durante el ajuste de la dosis. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para los pacientes con deterioro de leve a moderado de la función hepática. No se ha evaluado la farmacocinética de la lacosamida en pacientes con deterioro grave de la función hepática, por lo tanto, no se recomienda el uso de lacosamida en estos pacientes. Se debe monitorear exhaustivamente a los pacientes con deterioro de la función hepática y renal concurrente durante el ajuste de la dosis.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No hubo evidencia de carcinogenicidad relacionada con el fármaco en los ratones ni en las ratas. Estos recibieron lacosamida una vez por día por administración oral durante 104 semanas en dosis que produjeron exposiciones plasmáticas (AUC) de aproximadamente 1 y 3 veces, como máximo y respectivamente, el AUC plasmática en seres humanos con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.032



0577

400 mg/día.

La lacosamida fue negativa en una prueba de Ames *in vitro* y en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. La lacosamida indujo una respuesta positiva en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos o las hembras ni sobre la reproducción en las ratas con dosis que produjeron exposiciones plasmáticas (AUC) de aproximadamente 2 veces, como máximo, el AUC plasmática en seres humanos con la DMRH.

Reacciones adversas

Reacciones adversas que provocaron la discontinuación

En estudios clínicos controlados, la tasa de discontinuación causada por eventos adversos fue del 8% y 17% en pacientes randomizados para recibir lacosamida en las dosis recomendadas de 200 mg/día y 400 mg/día, respectivamente; 29% con la dosis de 600 mg/día y 5% en los pacientes randomizados al placebo. Los eventos adversos que causaron la discontinuación con más frecuencia (>1% en el total del grupo con lacosamida y más que en el grupo con placebo) fueron mareos, ataxia, vómitos, diplopía, náuseas, vértigo y visión borrosa.

Reacciones adversas más frecuentes

En la Tabla 2, se presenta la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial en el total del grupo de lacosamida y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo de placebo. La mayoría de estos eventos adversos en los pacientes tratados con lacosamida se informó con una intensidad máxima de "leve" a "moderada".

Tabla 2. Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en estudios doble ciego y controlados con placebo en crisis convulsivas de inicio parcial (eventos en $\geq 2\%$ de los pacientes del total del grupo con lacosamida y más frecuentes que en el grupo con placebo).

Clasificación por sistema y órgano/Término preferente	Placebo N=364 %	Lacosamida 200 mg/día N=270 %	Lacosamida 400 mg/día N=471 %	Lacosamida 600 mg/día N=203 %	Lacosamida Total N=944 %
Trastornos del oído y del laberinto					
Vértigo	1	5	2	4	4
Trastornos oculares					
Diplopía	2	6	10	16	11

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11027

rab



0514

Clasificación por sistema y órgano/Término preferente	Placebo N=364 %	Lacosamida 200 mg/día N=270 %	Lacosamida 400 mg/día N=471 %	Lacosamida 600 mg/día N=203 %	Lacosamida Total N=944 %
Visión borrosa	3	2	9	16	8
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	4	7	11	17	11
Vómitos	3	6	9	16	9
Diarrea	3	3	5	4	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	6	7	7	15	9
Alteración de la marcha	<1	<1	2	4	2
Astenia	1	2	2	4	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Contusión	3	3	4	2	3
Laceración cutánea	2	2	3	3	3
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	8	16	30	53	31
Cefalea	9	11	14	12	13
Ataxia	2	4	7	15	8
Somnolencia	5	5	8	8	7
Temblor	4	4	6	12	7
Nistagmo	4	2	5	10	5
Alteración del equilibrio	0	1	5	6	4
Deterioro de la memoria	2	1	2	6	2
Trastornos psiquiátricos					
Depresión	1	2	2	2	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Prurito	1	3	2	3	2

Anormalidades de laboratorio

Se han observado anomalías en la prueba de función hepática en estudios controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que tomaron de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se observaron aumentos de la ALT de hasta ≥ 3 veces el LSN en 0,7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y 0% (0/356) de los pacientes que recibieron placebo. Se observó un caso de hepatitis con un nivel de transaminasas de >20 veces el LSN en un sujeto sano 10 días después de finalizar el tratamiento con lacosamida, junto con nefritis (proteinuria y cilindros urinarios). Los estudios serológicos arrojaron resultados negativos para la hepatitis vírica. Las transaminasas volvieron a niveles normales en un mes sin tratamiento específico. Al momento de este evento la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. UDELAR

ratb

bilirrubina mostraba valores normales. La hepatitis/nefritis se interpretó como una reacción de hipersensibilidad tardía al lacosamida.

Otras reacciones adversas en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial

A continuación se ofrece una lista de los eventos adversos emergentes del tratamiento informados por los pacientes tratados con lacosamida en todos los estudios clínicos en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, tanto en estudios controlados como en estudios abiertos, a largo plazo y de extensión.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia, anemia.

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, dispepsia, sequedad bucal, hipoestesia oral.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: irritabilidad, fiebre, sensación de ebriedad.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: caída.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares.

Trastornos del sistema nervioso: parestesia, trastorno cognitivo, hipoestesia, disartria, alteración de la atención, síndrome cerebeloso.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, alteración del estado de ánimo, estado de ánimo deprimido.

Reacciones adversas con la administración intravenosa

Las reacciones adversas con la administración intravenosa en general fueron similares a las observadas con la formulación oral, aunque la administración intravenosa se asoció con otros eventos adversos localizados, tales como dolor o molestia en el lugar de la inyección (2,5%), irritación (1%) y eritema (0,5%). Se observó un caso de bradicardia profunda (26 lpm: PA 100/60 mmHg) en un paciente durante una infusión de 15 minutos de 150 mg de lacosamida. Este paciente estaba tomando un betabloqueante. La infusión se discontinuó y el paciente se recuperó rápidamente.

Comparación de sexo y raza

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. P.R.D.E. 11007



La tasa general de eventos adversos fue similar en las mujeres y en los hombres. Aunque hubo pocos pacientes no caucásicos, no se observaron diferencias en las incidencias de eventos adversos en comparación con los pacientes caucásicos.

Abuso

En un estudio de potencial de abuso en seres humanos, dosis únicas de 200 mg y 800 mg de lacosamida produjeron respuestas subjetivas de tipo eufóricas que se diferenciaron estadísticamente del placebo. Con la dosis de 800 mg, estas respuestas de tipo eufórico no fueron estadísticamente distinguibles de las producidas por el alprazolam, que es un medicamento de clase IV. La duración de las respuestas de tipo eufórico después de la administración de lacosamida fue menor que las ocurridas después de administrar alprazolam. También se informó una tasa alta de euforia como un evento adverso en el estudio de abuso potencial en seres humanos después de dosis únicas de 800 mg de lacosamida (15% [5/34]) en comparación con el placebo (0%). Lo mismo se observó en dos estudios farmacocinéticos después de dosis únicas y múltiples de 300-800 mg de lacosamida (del 6% [2/33] al 25% [3/12]) en comparación con el placebo (0%). No obstante, la tasa de euforia informada como un evento adverso en el programa de desarrollo de lacosamida con dosis terapéuticas fue menor al 1%.

Dependencia

La interrupción abrupta del tratamiento con lacosamida en estudios clínicos con pacientes con dolores por neuropatía diabética no produjo signos ni síntomas que se asocien con el síndrome de abstinencia que indica la dependencia física. Sin embargo, la dependencia psicológica no puede descartarse a causa de la capacidad de la lacosamida de producir eventos adversos de tipo eufórico en los seres humanos.

Sobredosificación

Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de la sobredosis aguda en seres humanos

La experiencia clínica de sobredosis de lacosamida en seres humanos es limitada. La sobredosis accidental más grave informada con lacosamida durante el desarrollo clínico fue de 1200 mg/día y no fue fatal. El tipo de eventos adversos experimentado por los pacientes expuestos a dosis supraterapéuticas durante los estudios no fue clínicamente distinto al tipo de eventos informado por los pacientes que recibieron

LABORATORIOS CASASCO S.A. I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11/557



0577

las dosis recomendadas de lacosamida.

Se informó un solo caso de sobredosis intencional de un paciente que tomó 12 gramos de lacosamida junto con grandes dosis de zonisamida, topiramato y gabapentina. El paciente presentó un coma y fue hospitalizado. Un EEG mostró formas de onda epilépticas y el paciente se recuperó 2 días después.

Tratamiento o manejo de la sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis con lacosamida. Deben aplicarse los procedimientos estándar de descontaminación. Se indican medidas de cuidado médico general de respaldo, lo que incluye el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se debe solicitar a un Centro de Control de Intoxicaciones Certificado información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con lacosamida.

Los procedimientos estándar de hemodiálisis permiten un clearance significativo de lacosamida (reducción de la exposición sistémica en un 50% en 4 horas). No se realizó hemodiálisis en los pocos casos conocidos de sobredosis, pero puede indicarse de acuerdo con el estado clínico del paciente o en pacientes con deterioro significativo de la función renal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación:

Comprimidos: envases con 10, 15, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Inyectable: envases con 1, 3, 5, 10, 50 y 100 ampollas, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.002

rab



0514

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.032

rab



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-018156-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0514, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LC 2291

Nombre/s genérico/s: LACOSAMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304, ESQ. BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - AV. BOYACA 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2291.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 50 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, TALCO 3.25 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.75 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 1.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.015 mg, CROSPVIDONA 12.5 mg, OPADRY II 3.485 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 3.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 100 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 5.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.75 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 2.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.07 mg, CROSPVIDONA 25 mg, OPADRY II 3.43 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 7.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

Concentración/es: 150 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, TALCO 9.006 mg, CROSCARMELOSA SODICA 37.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 120 mg,



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

POLIETILENGLICOL 6000 1.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 3.75 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.034 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.1 mg, CROSPVIDONA 37.5 mg, OPADRY II 6.86 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 11.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Crisis convulsiva de inicio parcial: Lacosamida vía oral, está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

años con epilepsia.

Concentración/es: 200 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, TALCO 12.25 mg, CROSCARMELOSA SODICA 50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 160 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.25 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg, CROSPVIDONA 50 mg, OPADRY II 10.23 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 15 mg, AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0.27 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: LC 2291.

Clasificación ATC: N03AX18.

Indicación/es autorizada/s: Lacosamida inyectable intravenosa está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 17 años con epilepsia con crisis convulsivas de inicio parcial cuando la administración por vía oral no es posible.

Concentración/es: 200 mg de LACOSAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LACOSAMIDA 200 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 160.8 mg, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P.

pH=3.5-5, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 20 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1, 3, 5, 10, 50 y 100 frascos ampollas, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 5, 10, 50 y 100 frascos ampollas, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses



"2013. Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

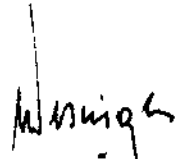
Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N° **57006**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 ENE 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0514


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.