



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

"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **1833**

BUENOS AIRES, **26 FEB 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016962-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LACOTEM / LACOSAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LACOSAMIDA 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg, aprobada por Certificado Nº 55.790.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

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 a fojas 218 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN Nº

1833

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los  
Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la  
Especialidad Medicinal denominada LACOTEM / LACOSAMIDA, Forma  
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LACOSAMIDA  
50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado Nº 55.790 y  
Disposición Nº 5351/10, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos  
textos constan de fojas 64 a 138.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT Nº 5351/10 los prospectos autorizados por las fojas 64 a 88 de las  
aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de  
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente  
disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.790 en los  
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

1833

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016962-14-3

DISPOSICIÓN Nº

1833

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4  
15



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **1833** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.790 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LACOTEM / LACOSAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LACOSAMIDA 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5351/10.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-018536-09-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 5351/10.	Prospectos de fs. 64 a 138, corresponde desglosar de fs. 64 a 88.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

**26 FEB 2015**

55.790 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-016962-14-3

DISPOSICIÓN Nº **1833**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

1833



PROYECTO DE PROSPECTO

**LACOTEM**  
**LACOSAMIDA 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

26 FEB 2015

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto de LACOTEM 50 mg contiene:

Lacosamida	50,00000 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,75000 mg
Croscarmelosa sódica	2,50000 mg
Celulosa microcristalina	56,25000 mg
Crospovidona	6,25000 mg
Talco	4,37500 mg
Estearato de magnesio	1,87500 mg
Opadry blanco	3,98700 mg
Oxido férrico rojo (CI 77491)	0,00800 mg
Oxido de hierro negro (CI 77499)	0,00500 mg

Cada comprimido recubierto de LACOTEM 100 mg contiene:

Lacosamida	100,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	7,50000 mg
Croscarmelosa sódica	5,00000 mg
Celulosa microcristalina	112,50000 mg
Crospovidona	12,50000 mg
Talco	8,75000 mg
Estearato de magnesio	3,75000 mg
Opadry blanco	7,50000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,50000 mg

Cada comprimido recubierto de LACOTEM 150 mg contiene:

Lacosamida	150,00000 mg
Hidroxipropilcelulosa	11,25000 mg
Croscarmelosa sódica	7,50000 mg
Celulosa microcristalina	168,75000 mg
Crospovidona	18,75000 mg
Talco	13,12500 mg
Estearato de magnesio	5,62500 mg
Opadry blanco	11,45500 mg
Oxido férrico rojo (CI 77491)	0,11500 mg
Oxido de hierro negro (CI 77499)	0,03000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,40000 mg

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

1833



Cada comprimido recubierto de LACOTEM 200 mg contiene:

Lacosamida	200,00000 mg
Hidroxiopropilcelulosa	15,00000 mg
Croscarmelosa sódica	10,00000 mg
Celulosa microcristalina	225,00000 mg
Crospovidona	25,00000 mg
Talco	17,50000 mg
Estearato de magnesio	7,50000 mg
Opadry blanco	14,90000 mg
Laca índigo carmín	1,10000 mg

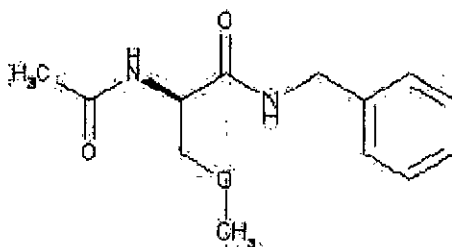
### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico

Código ATC: N03A X18

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El nombre químico de lacosamida, el (R)-enantiómero único, es (R)-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida (IUPAC). Lacosamida es un aminoácido funcionalizado. Su fórmula molecular es  $C_{13}H_{18}N_2O_3$  y su peso molecular es 250,30. La estructura química es la siguiente:



Lacosamida es un polvo blanco a amarillo claro. Es bastante soluble en agua y poco soluble en acetonitrilo y etanol.

### FARMACOLOGÍA:

#### *Mecanismo de acción:*

Aún debe dilucidarse el mecanismo preciso por el cual Lacosamida ejerce sus efectos antiepilépticos en humanos. Estudios electrofisiológicos *in vitro* demostraron que lacosamida aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio activados por voltaje, lo cual produce la estabilización de membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva.

#### *Farmacodinamia:*

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético-farmacodinámico (eficacia) basado en los datos combinados de los 3 ensayos de eficacia sobre convulsiones de inicio parcial. La exposición a lacosamida está correlacionada con la disminución en la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, las dosis superiores a 400 mg/día no confieren un beneficio adicional en los análisis de grupos.

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

11833



### ***Electrofisiología cardíaca:***

Los efectos electrocardiográficos de Lacosamida fueron determinados en un ensayo de farmacología clínica doble-ciego y aleatorizado en el que participaron 247 sujetos sanos. Las dosis crónicas de 400 mg y 800 mg/día administradas por vía oral fueron comparadas con placebo y un control positivo (400 mg de moxifloxacina). Lacosamida no prolongó el intervalo QTc y no tuvo un efecto relacionado con la dosis o clínicamente importante sobre la duración del QRS. Lacosamida produjo un pequeño aumento en la media del intervalo PR que se relacionó con la dosis. En estado estacionario, el tiempo de la media del intervalo PR máximo observado se correspondió con el tiempo máximo (tm<sub>ax</sub>). El aumento máximo en el intervalo PR (en el tm<sub>ax</sub>) con sustracción del placebo fue 7,3 ms en el caso del grupo que recibió 400 mg/día y 11,9 ms en el caso del grupo que recibió 800 mg/día. En los pacientes que participaron en los estudios controlados, la media de aumento máximo en el intervalo PR (con sustracción de placebo) en el caso de la dosis de Lacosamida de 400 mg/día fue 3,1 ms en pacientes con convulsiones de inicio parcial y 9,4 ms en pacientes con neuropatía diabética.

### **FARMACOCINÉTICA:**

La farmacocinética de Lacosamida ha sido estudiada en sujetos adultos sanos (rango de edad de 18 a 87), adultos con convulsiones de inicio parcial, adultos con neuropatía diabética y sujetos con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Lacosamida se absorbe por completo después de la administración oral con un efecto insignificante de primer paso con una disponibilidad biológica absoluta alta de alrededor del 100%. Las concentraciones plasmáticas máximas de lacosamida se producen alrededor de 1 a 4 horas luego de la dosis después de la administración por vía oral y la semivida de eliminación es aproximadamente 13 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se logran después de 3 días de administración repetida dos veces por día. La farmacocinética de Lacosamida es proporcional a la dosis (100-800 mg) e invariable con el tiempo, con poca variabilidad inter- e intrasujeto. En comparación con lacosamida, el principal metabolito, el metabolito O-desmetil, posee un tm<sub>ax</sub> (de 0,5 a 12 horas) y una semivida de eliminación (de 15 a 23 horas) más prolongados.

### ***Absorción y disponibilidad biológica:***

Lacosamida se absorbe por completo luego de la administración oral. La disponibilidad biológica oral de Lacosamida comprimidos es aproximadamente el 100%. Los alimentos no afectan la velocidad y el grado de absorción.

Después de la administración intravenosa, la Cm<sub>ax</sub> se alcanza al final de la infusión. Las infusiones intravenosas de 30 y 60 minutos son bioequivalentes al comprimido para administración por vía oral. En cuanto a la infusión intravenosa de 15 minutos, la bioequivalencia se halló para AUC<sub>(0-tz)</sub> pero no para la Cm<sub>ax</sub>. La estimación puntual de la Cm<sub>ax</sub> fue 20% mayor que la Cm<sub>ax</sub> del comprimido para administración oral y el IC del 90% de la Cm<sub>ax</sub> sobrepasó el límite superior del rango de bioequivalencia.

En un ensayo que comparó el comprimido para administración oral con la

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



solución oral que contiene 10 mg/ml de lacosamida, se demostró la bioequivalencia entre ambas formulaciones.

Una sola dosis de carga de 200 mg se aproxima a las concentraciones en estado estacionario comparables a los 100 mg administrados dos veces por día por vía oral.

***Distribución:***

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

***Metabolismo y eliminación:***

Lacosamida es eliminado de la circulación sistémica, principalmente, mediante excreción renal y biotransformación.

Después de la administración oral e intravenosa de 100 mg de [14C]-lacosamida, aproximadamente el 95% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y menos del 0,5% en las heces. Los principales compuestos excretados fueron lacosamida sin metabolizar (alrededor del 40% de la dosis), su metabolito O-desmetil (alrededor del 30%) y una fracción polar estructuralmente conocida (~20%). La exposición plasmática del principal metabolito humano, O-desmetil-lacosamida, es aproximadamente el 10% de la de lacosamida. Este metabolito no posee actividad farmacológica conocida.

Las isoformas CYP responsables principalmente por la formación del metabolito principal (O-desmetil) son CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. La semivida de eliminación del fármaco sin metabolizar es aproximadamente 13 horas y no se ve alterada por dosis diferentes, dosis múltiples o la administración intravenosa.


No hay interconversión enantiomérica de lacosamida.

***Poblaciones especiales:***

***Insuficiencia renal:***

Lacosamida y su metabolito principal son eliminados de la circulación sistémica principalmente mediante excreción renal.

El AUC de Lacosamida se incrementó alrededor del 25% en pacientes con insuficiencia renal leve ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min) y moderada ( $CL_{CR}$  30-50 ml/min), y 60% en pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) en comparación con sujetos con función renal normal ( $CL_{CR} > 80$  ml/min), mientras que la  $C_{máx}$  no se vio afectada. No se considera necesario un ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) y en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Lacosamida es eliminado del plasma en forma efectiva mediante hemodiálisis. Después del tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, el AUC de Lacosamida se redujo aproximadamente el 50%. Por lo tanto, debe considerarse la complementación de la dosis hasta el 50% después de la hemodiálisis. En todos los pacientes con insuficiencia

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

renal, el ajuste de la dosis debe efectuarse con precaución.

***Insuficiencia hepática:***

Lacosamida sufre metabolismo. Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) mostraron concentraciones plasmáticas de lacosamida más altas (un AUC aproximadamente 50-60% mayor que los sujetos sanos). El ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg diarios en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben ser seguidos de cerca durante el ajuste de la dosis. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La farmacocinética de lacosamida no fue evaluada en la insuficiencia hepática severa. El uso de Lacosamida no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal coexistentes deben ser seguidos de cerca durante el ajuste de la dosis.

***Pacientes de edad avanzada:***

En los pacientes de edad avanzada (>65 años), el AUC normalizada por dosis y peso corporal y la  $C_{máx}$  son alrededor del 20% mayores que en los sujetos jóvenes (18-64 años). Esto puede estar relacionado con el peso corporal y una disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada. La reducción de la dosis no se considera necesaria.

***Pacientes pediátricos:***

La farmacocinética de Lacosamida no fue estudiada en pacientes pediátricos.

***Sexo:***

Los ensayos clínicos de Lacosamida indican que el sexo no tiene una influencia clínicamente importante sobre la farmacocinética de Lacosamida.

***Raza:***

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de Lacosamida entre individuos asiáticos, negros y caucásicos.

***Polimorfismo de CYP2C19:***

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de Lacosamida entre los metabolizadores lentos (PM, Poor Metabolizers) y los metabolizadores rápidos (EM, Extensive Metabolizers) de CYP2C19. Los resultados de un ensayo sobre metabolizadores lentos (n = 4) y metabolizadores rápidos (n = 8) de la isoenzima CYP 2C19 del citocromo P450 mostró que las concentraciones plasmáticas de lacosamida fueron similares en los PM y los EM, pero las concentraciones plasmáticas y la cantidad excretada en la orina del metabolito O-desmetil se redujeron en alrededor del 70% en los PM en comparación con los EM.

***Interacciones farmacocinéticas:***

Los estudios de interacción entre fármacos en sujetos sanos no mostraron interacciones farmacocinéticas entre Lacosamida y carbamazepina, valproato, digoxina, metformina, omeprazol, midazolam, anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel, o warfarina. No hubo evidencia de

  
MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
MONTE VERDE S.A.  
Mª. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

interacción importante entre medicamentos de Lacosamida con los FAE usados con más frecuencia en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial. La falta de interacción farmacocinética no descarta la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacodinámicas, particularmente, entre fármacos que afectan el sistema de conducción cardíaca.

***Inhibidores fuertes de la CYP3A4 o la CYP2C9:***

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática que están tomando inhibidores fuertes de la CYP3A4 y la CYP2C9 pueden presentar un aumento significativo en la exposición a Lacosamida. La reducción de la dosis puede ser necesaria en estos pacientes.

***Medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo PR:***

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes que toman medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo PR —por ejemplo, betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio— debido al riesgo de bloqueo AV o bradicardia. En esos pacientes, se recomienda realizar un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento con Lacosamida y después de que Lacosamida es ajustado a una dosis en estado estacionario.

**INDICACIONES:**

Lacosamida está indicado en pacientes de 17 años y más grandes con convulsiones de inicio parcial como monoterapia o terapia adyuvante/complementaria.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula.

**POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

***Monoterapia:***

La dosis inicial recomendada de Lacosamida es 100 mg dos veces por día (200 mg por día); la dosis debe incrementarse 50 mg dos veces por día (100 mg por día) todas las semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de entre 150 mg dos veces por día y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día). Como alternativa, Lacosamida puede iniciarse con una dosis única de carga de 200 mg, seguida, alrededor de 12 horas después, de 100 mg dos veces por día (200 mg por día); este régimen de administración debe continuarse durante una semana. De acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de cada individuo, la dosis puede incrementarse, en intervalos semanales, 50 mg dos veces por día (100 mg por día), según sea necesario, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada de entre 150 mg dos veces por día y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día). La dosis de carga debe administrarse con la supervisión del médico debido al aumento en la incidencia de reacciones adversas en el SNC.

En el caso de pacientes que ya están recibiendo un único antiepiléptico y se van a pasar a la monoterapia con Lacosamida, la dosis terapéutica de entre 150

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

mg dos veces por día y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día) debe mantenerse durante, por lo menos, 3 días antes de iniciar el retiro del fármaco antiepiléptico concomitante. Se recomienda la suspensión gradual del fármaco antiepiléptico concomitante durante, por lo menos, 6 semanas.

***Terapia adyuvante/complementaria:***

La dosis inicial recomendada es 50 mg dos veces por día (100 mg por día). Conforme a la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse 50 mg dos veces por día (100 mg por día) en intervalos semanales. La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 mg dos veces por día a 200 mg dos veces por día (de 200 mg a 400 mg por día). En ensayos clínicos, la dosis de 300 mg dos veces por día (600 mg por día) no fue más efectiva que la dosis de 200 mg dos veces por día (400 mg por día), pero se asoció con una tasa mucho más alta de reacciones adversas.

Como alternativa, Lacosamida puede iniciarse con una dosis única de carga de 200 mg, seguida, alrededor de 12 horas después, de 100 mg dos veces por día (200 mg por día); este régimen de administración debe continuarse durante una semana. De acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de cada individuo, la dosis puede incrementarse, en intervalos semanales, 50 mg dos veces por día (100 mg por día), según sea necesario, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada de 200 mg dos veces por día (400 mg por día). La dosis de carga debe administrarse con la supervisión del médico debido al aumento en la incidencia de reacciones adversas en el SNC. De interrumpir el tratamiento con Lacosamida, se recomienda un retiro gradual durante, por lo menos, 1 semana.

***Pacientes con insuficiencia renal:***

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis máxima de Lacosamida de 300 mg por día en los pacientes con insuficiencia renal severa [*clearance* de creatinina (CLCR) menor o igual que 30 ml/min] y en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Lacosamida es eliminado del plasma en forma efectiva mediante hemodiálisis. Luego de un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, debe considerarse la complementación de la dosis hasta el 50%. En todos los pacientes con insuficiencia renal, el ajuste de la dosis debe efectuarse con precaución. Los pacientes con insuficiencia renal que están tomando inhibidores fuertes de CYP3A4 y CYP2C9 pueden tener un aumento significativo en la exposición a Lacosamida. La reducción de la dosis puede ser necesaria en estos pacientes.

***Pacientes con insuficiencia hepática:***

El ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg diarios en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los pacientes con insuficiencia hepática que toman inhibidores fuertes de CYP3A4 y CYP2C9 pueden tener un incremento significativo en la exposición a Lacosamida. La reducción de la dosis puede ser necesaria en estos pacientes.

***Instrucciones para la administración:***

Lacosamida puede tomarse con o sin comida.

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª. del Carme Mastandrea  
 APODERADA

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

### *Ideación y comportamiento suicidas:*

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluso Lacosamida, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben monitorearse a fin de detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o el comportamiento suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.


Análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FAE diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los FAE presentaron, aproximadamente, el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC de 95%: 1,2- 2,7) de tener pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que presentaron una media de duración del tratamiento de 12 semanas, la incidencia calculada de ideación o comportamiento suicidas entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue 0,43% en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes que recibieron placebo, lo cual representa un incremento de alrededor un caso de pensamientos o comportamiento suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se produjeron cuatro suicidios en los pacientes tratados con los fármacos en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero la cantidad de eventos es demasiado pequeña como para sacar alguna conclusión sobre el efecto de los fármacos sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de tener pensamientos o comportamiento suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de iniciar el tratamiento con FAE y persistió durante el tratamiento evaluado. Como la mayoría de los ensayos clínicos en los análisis no se prolongó por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de tener pensamientos o comportamiento suicidas después de las 24 semanas.

Por lo general, el riesgo de presentar pensamientos o comportamiento suicidas fue constante entre los fármacos en los datos analizados. El haber hallado un incremento en el riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE usados para cualquier indicación. El riesgo no varió en gran medida por edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo de todos los FAE evaluados según la indicación.

**Tabla 1:** Riesgo de los fármacos antiepilépticos en el análisis combinado según la indicación:

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

Indicación	Pacientes que recibieron placebo con eventos cada 1000 pacientes	Pacientes que recibieron fármacos con eventos cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes que recibieron fármacos/Incidencia en pacientes que recibieron placebo	Diferencia de riesgo: Otros pacientes que recibieron fármacos con eventos cada 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Trastornos psiquiátricos	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de tener pensamientos o comportamiento suicidas fue más alto en ensayos clínicos sobre epilepsia que en ensayos clínicos sobre trastornos psiquiátricos u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares.

Cualquiera que considere prescribir Lacosamida o cualquier otro FAE debe sopesar este riesgo con el riesgo de manifestar enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben antiepilépticos están asociadas con morbilidad y mortalidad, y un aumento en el riesgo de tener pensamientos y comportamiento suicidas. De manifestarse pensamientos o comportamiento suicidas durante la terapia, el médico prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado puede estar vinculada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, las personas que los cuidan y sus familias deben estar informados de que los FAE incrementan el riesgo de tener pensamientos y comportamientos suicidas y de la necesidad de estar atentos por si surgen o se empeoran los signos y síntomas de depresión, si se producen cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento o si aparecen pensamientos o comportamiento suicidas, o pensamientos de autoflagelación. Los comportamientos que generen preocupación deben reportarse de inmediato a los profesionales de la salud.

***Mareos y ataxia:***

Lacosamida puede causar mareos y ataxia.

En pacientes con convulsiones de inicio parcial que toman de 1 a 3 FAE concomitantes, los mareos fueron experimentados por el 25% de los pacientes aleatorizados a las dosis recomendadas (de 200 mg/día a 400 mg/día) de Lacosamida (en comparación con el 8% de los pacientes tratados con placebo) y fue el evento adverso que con más frecuencia llevó a la discontinuación (3%). La ataxia fue experimentada por el 6% de los pacientes aleatorizados a las dosis recomendadas (de 200 a 400 mg/día) de Lacosamida (en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo). La manifestación de mareos y ataxia se observó con más frecuencia durante el ajuste de la dosis. Hubo un aumento considerable en estos eventos adversos en dosis mayores de 400 mg/día.

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

***Anomalías de la conducción y el ritmo cardíaco:***

**Prolongación del intervalo PR**

Se observaron prolongaciones dependientes de la dosis en el intervalo PR con Lacosamida en estudios clínicos en pacientes y en voluntarios sanos (ver FARMACOLOGÍA. *Electrofisiología cardíaca*). En ensayos clínicos sobre terapia adyuvante en pacientes con convulsiones de inicio parcial, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático como una reacción adversa en el 0,4% (4/944) de pacientes aleatorizados a recibir Lacosamida y en el 0% (0/364) de los pacientes aleatorizados a recibir placebo. En ensayos clínicos en pacientes con neuropatía diabética, se observó bloqueo AV de primer grado asintomático como una reacción adversa en el 0,5% (5/1023) de los pacientes que recibieron Lacosamida y el 0% (0/291) de los pacientes que recibieron placebo. El bloqueo AV completo y de segundo grado se reportó en pacientes en estudios sobre el dolor y en pacientes con convulsiones. Cuando Lacosamida se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo PR, es posible que se produzca una mayor prolongación del intervalo PR.

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes con problemas sabidos de conducción (por ejemplo, notable bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV de segundo grado o mayor y síndrome del seno enfermo sin marcapasos), con canalopatías que afectan los canales del sodio (por ejemplo, síndrome de Brugada), que reciben medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo PR o con enfermedad cardíaca severa, como isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca, o enfermedad cardíaca estructural. En esos pacientes, se recomienda realizar un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento con Lacosamida y después de que Lacosamida es ajustado a una dosis de mantenimiento en estado estacionario

***Fibrilación auricular y aleteo auricular:***

En los ensayos de investigación a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con epilepsia, no hubo casos de fibrilación auricular o aleteo auricular. Se reportaron fibrilación auricular y aleteo auricular en ensayos abiertos sobre epilepsia y en la experiencia posterior a la comercialización. En pacientes con neuropatía diabética, el 0,5% de los pacientes tratados con Lacosamida experimentaron una reacción adversa de fibrilación auricular o aleteo auricular en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. La administración de Lacosamida puede predisponer a arritmias auriculares (fibrilación auricular o aleteo auricular), en especial, en pacientes con neuropatía diabética y/o enfermedad cardiovascular.

***Síncope:***

En los ensayos controlados a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con epilepsia y sin enfermedades sistémicas significativas, no hubo un incremento en los síncope en comparación con placebo. En los ensayos controlados a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con neuropatía diabética, el 1,2% de los pacientes tratados con Lacosamida reportaron una reacción adversa de síncope o pérdida de la conciencia en comparación con el 0% de los pacientes con neuropatía diabética tratados con placebo. La mayoría de los casos de síncope fueron observados en pacientes que recibieron dosis superiores a los 400 mg/día. La causa de síncope no fue determinada en la mayoría de los casos. No obstante, varias causas fueron relacionadas con cambios en la presión sanguínea ortostática, fibrilación/aleteo auricular (y taquicardia

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª. del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

1833



asociada) o bradicardia. Además, se observaron casos de síncope en ensayos clínicos abiertos sobre epilepsia. Estos casos se vincularon con antecedentes de factores de riesgo para enfermedad cardíaca y el uso de fármacos que enlentecen la conducción AV.

***Discontinuación de antiepilépticos (FAE):***

Al igual que con todos los FAE, Lacosamida debe suspenderse gradualmente (durante, por lo menos, 1 semana) para minimizar la posibilidad de que se incremente la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos.

***Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica:***

Se observó un caso de hepatitis y nefritis sintomáticas entre 4011 sujetos expuestos a Lacosamida durante el desarrollo clínico. El evento se produjo en un voluntario sano 10 días después de suspender el tratamiento con Lacosamida. El sujeto no estaba tomando ningún medicamento concomitante y se descartaron posibles etiologías virales conocidas para hepatitis. El sujeto se recuperó por completo en un mes, sin tratamiento específico. El caso coincide con una reacción retardada de hipersensibilidad multiorgánica. Otros casos posibles incluyeron 2 con erupción cutánea y enzimas hepáticas elevadas y 1 con miocarditis y hepatitis de etiología desconocida.

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (que también se conocen como "reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos" [DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms]) con otros antiepilépticos y, por lo general, aunque no en forma exclusiva, se manifestaron fiebre y erupción cutánea asociadas con el compromiso de otros órganos corporales, que pueden incluir o no eosinofilia, hepatitis, nefritis, linfadenopatía y/o miocarditis. Como este trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros signos y síntomas en los sistemas corporales. Si se sospecha esta reacción, se debe discontinuar Lacosamida y se debe iniciar un tratamiento alternativo.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

**Evaluación in vitro de interacciones medicamentosas:**

Estudios *in vitro* sobre el metabolismo indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de las isoformas metabolizadoras de fármacos CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4 del citocromo P450. Lacosamida no inhibió CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 en las concentraciones plasmáticas observadas en estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial para inhibir CYP2C19 en concentraciones terapéuticas. No obstante, un estudio *in vivo* con omeprazol no mostró un efecto inhibitorio sobre la farmacocinética de omeprazol.

Lacosamida no fue un sustrato o inhibidor de la glicoproteína P.

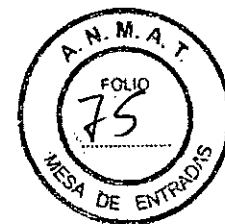
Lacosamida es un sustrato de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática que están tomando inhibidores fuertes de la CYP3A4 y la CYP2C9 pueden presentar un incremento de la exposición a lacosamida.

  
**MONTE-VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>ra</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



118



Como <15% de lacosamida se une a las proteínas plasmáticas, es improbable una interacción clínicamente importante con otros fármacos a través de la competencia por otros sitios de unión a proteínas.

**Evaluación in vivo de interacciones medicamentosas:**

- **Estudios de interacciones medicamentosas con fármacos antiepilépticos.**

*Efecto de Lacosamida sobre fármacos antiepilépticos concomitantes:*

400 mg/día de Lacosamida no influyeron en la farmacocinética de 600 mg/día de ácido valproico y 400 mg/día de carbamazepina en sujetos sanos.

Los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de levetiracetam, carbamazepina, carbamazepina epóxido, lamotrigina, topiramato, monohidroxi derivado (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentin, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de Lacosamida en cualquier dosis.

*Efecto de fármacos antiepilépticos concomitantes sobre Lacosamida:*

Los estudios de interacciones entre fármacos en sujetos sanos mostraron que 600 mg/día de ácido valproico no influyeron en la farmacocinética de 400 mg/día de Lacosamida. Asimismo, 400 mg/día de carbamazepina no afectaron la farmacocinética de Lacosamida en un estudio sobre sujetos sanos. Los resultados del análisis farmacocinético de la población en pacientes con convulsiones de inicio parcial evidenciaron pequeñas reducciones (del 15% al 20% menos) en las concentraciones plasmáticas de lacosamida cuando Lacosamida se coadministró con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

- **Estudios de interacciones entre fármacos con otros fármacos:**

*Digoxina:*

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

*Metformina:*

No hubo cambios clínicamente importantes en los niveles de metformina luego de la coadministración de Lacosamida (400 mg/día).

Metformina (500 mg tres veces por día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de Lacosamida (400 mg/día).

*Omeprazol:*

Omeprazol es un sustrato e inhibidor de CYP2C19.

Lacosamida (600 mg/día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de omeprazol (dosis única de 40 mg) en sujetos sanos. Los datos indicaron que lacosamida tuvo poco efecto inhibitorio o inductor *in vivo* sobre CYP2C19.

Omeprazol en una dosis de 40 mg una vez por día no tuvo efecto sobre la

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
Mª. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

farmacocinética de Lacosamida (dosis única de 300 mg). No obstante, los niveles plasmáticos del metabolito O-desmetil se redujeron en un 60% en presencia de omeprazol.

*Midazolam:*

Midazolam es un sustrato de 3A4.

Lacosamida (dosis única de 200 mg o dosis repetidas de 400 mg/día administradas en dosis de 200 mg dos veces por día) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de midazolam (dosis única 7,5 mg), lo cual indica que no hubo ningún efecto inhibitorio o inductor sobre CYP3A4.

*Anticonceptivos orales:*

Lacosamida (400 mg/día) no influyó en la farmacodinamia y la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel en sujetos sanos, salvo que se observó un aumento del 20% en la C<sub>máx</sub> de etinilestradiol.

*Warfarina:*

La coadministración de Lacosamida (400 mg/día) con warfarina (dosis única de 25 mg) no produjo ningún cambio clínicamente importante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de warfarina en un estudio en hombres sanos.

**REACCIONES ADVERSAS:**

*Experiencia en ensayos clínicos:*

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy cambiantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos sobre un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos sobre otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se evidenciaron en la práctica.

En el desarrollo precomercialización de la terapia adyuvante para convulsiones de inicio parcial, 1327 pacientes recibieron Lacosamida en ensayos controlados y no controlados, de los cuales 1000 fueron tratados durante más de 6 meses y 852, durante más de 12 meses. El programa de desarrollo de la monoterapia incluyó a 425 pacientes, de los cuales 310 fueron tratados durante más de 6 meses y 254, durante más de 12 meses.

*Ensayo con controles históricos sobre monoterapia (estudio 1):*

En el ensayo sobre monoterapia, el 16% de los pacientes aleatorizados para recibir Lacosamida en las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día discontinuaron el estudio a consecuencia de un evento adverso. La reacción adversa que llevó con más frecuencia ( $\geq 1\%$  en pacientes tratados con Lacosamida) a la discontinuación fue los mareos.

En general, las reacciones adversas observadas en este estudio fueron similares a las observadas y atribuidas al fármaco en estudios controlados con placebo sobre terapia adyuvante. Una reacción adversa, insomnio, se observó en una tasa de  $\geq 2\%$  y no se reportó en una tasa similar en estudios previos. Esta reacción adversa también se observó en la experiencia poscomercialización. Dado que este estudio no incluyó a un grupo control al

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª. del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

que se le administró placebo, no se pudo establecer la causalidad.

Los mareos, el dolor de cabeza, la somnolencia y la fatiga se reportaron en incidencias más bajas durante la fase de suspensión de los FAE y la fase de monoterapia en comparación con la fase de ajuste de la dosis.

**Ensayos controlados sobre terapia adyuvante (estudios 2, 3 y 4):**

En ensayos clínicos controlados sobre terapia adyuvante, la tasa de discontinuación a consecuencia de un evento adverso fue 8% y 17% en pacientes aleatorizados a recibir Lacosamida en las dosis recomendadas de 200 y 400 mg/día, respectivamente, 29% en la dosis de 600 mg/día y 5% en pacientes aleatorizados a recibir placebo. Los eventos adversos que llevaron con más frecuencia (>1% en pacientes tratados con Lacosamida y mayor que placebo) a la discontinuación fueron mareos, ataxia, vómitos, diplopía, náuseas, vértigo y visión borrosa.

La tabla 2 muestra la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial en el grupo total de tratamiento con Lacosamida y para los cuales la incidencia fue mayor que placebo. La mayoría de los eventos adversos en los pacientes tratados con Lacosamida fueron reportados con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

**Tabla 2:** Incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento en ensayos doble-ciego, controlados con placebo, sobre terapia adyuvante en convulsiones de inicio parcial (eventos en  $\geq 2\%$  de pacientes en el grupo total de tratamiento con Lacosamida y más frecuentes que en el grupo 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 %
<b>Trastorno del oído y del laberinto</b>					
Vértigo	1	5	3	4	4
<b>Trastornos oculares</b>					
Diplopía	2	6	10	16	11
Visión borrosa	3	2	9	16	8
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	4	7	11	17	11
Vómitos	3	6	9	16	9
Diarrea	3	3	5	4	4
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					
Fatiga	6	7	7	15	9
Trastornos de la marcha	<1	<1	2	4	2
Astenia	1	2	2	4	2
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>					
Contusión	3	3	4	2	3
Laceraciones de la piel	2	2	3	3	3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Mareos	8	16	30	53	31
Dolor de cabeza	9	11	14	12	13
Ataxia	2	4	7	15	8

Somnolencia	5	5	8	8	7
Temblores	4	4	6	12	7
Nistagmo	4	2	5	10	5
Trastorno del equilibrio	0	1	5	6	4
Deterioro de la memoria	2	1	2	6	2
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Depresión	1	2	2	2	2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Prurito	1	3	2	3	2

La tasa global de eventos adversos fue similar en pacientes hombres y mujeres. Si bien había pocos pacientes no caucásicos, no se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos en comparación con los pacientes caucásicos.

**Anomalías de laboratorio:**

Se observaron anomalías en las pruebas de la función hepática en ensayos controlados con Lacosamida en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 fármacos antiepilépticos concomitantes. Las elevaciones de ALT a  $\geq 3 \times$  ULN se produjeron en el 0,7% (7/935) de los pacientes tratados con Lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo. Se observó un caso de hepatitis con transaminasas  $>20x$  ULN, junto con nefritis (proteinuria y cilindros urinarios), en un sujeto sano 10 días después de finalizar el tratamiento con Lacosamida. Los estudios serológicos arrojaron resultados negativos para hepatitis viral. Las transaminasas volvieron a los valores normales en un mes sin tratamiento específico. En el momento de este evento, la bilirrubina era normal. La hepatitis/nefritis se interpretó como una reacción de hipersensibilidad demorada a Lacosamida.

**Otras reacciones adversas:**

La siguiente es una lista de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento reportadas por los pacientes tratados con Lacosamida en todos los ensayos clínicos —incluso ensayos clínicos controlados y ensayos clínicos de ampliación abiertos y a largo plazo— en pacientes con convulsiones de inicio parcial. Los eventos abordados en otras tablas o secciones no se mencionan aquí. Los eventos de esta lista extraídos de los ensayos controlados se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con el fármaco que en los que recibieron placebo y se basaron en la consideración de la farmacología de Lacosamida, la frecuencia superior a la esperada en la población, la gravedad y la probabilidad de que existiera una conexión con Lacosamida. Además, los eventos se clasifican por sistema y órgano.

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

**Trastornos cardíacos:** Palpitaciones.

**Trastornos del oído y del laberinto:** Tinnitus.

**Trastornos gastrointestinales:** Constipación, dispepsia, boca seca, hipoestesia oral.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

Irritabilidad, pirexia, sensación de embriaguez.

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:** Caídas.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Espasmos musculares.

**Trastornos del sistema nervioso:** Parestesia, trastorno cognitivo, hipoestesia, disartria, trastornos en la atención, síndrome del cerebelo.

**Trastornos psiquiátricos:** Estado de confusión, estado de ánimo alterado, estado de ánimo deprimido.

#### **EXPERIENCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN:**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Agranulocitosis.

**Trastornos psiquiátricos:** Agresión, agitación, alucinaciones, insomnio, trastorno psicótico.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Angioedema, erupción cutánea, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

#### **CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

No hubo evidencia de carcinogenicidad relacionada con el fármaco en ratones o ratas. Ratones y ratas recibieron lacosamida por vía oral una vez por día durante 104 semanas en dosis que producen exposiciones plasmáticas (AUC) hasta aproximadamente 1 y 3 veces, respectivamente, el AUC plasmático en humanos en la dosis máxima recomendada en humanos de 400 mg/día.

Lacosamida presentó un resultado negativo en un ensayo de Ames *in vitro* y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. Lacosamida indujo una respuesta positiva en el ensayo *in vitro* de micronúcleos de ratón.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción masculina o femenina en ratas en dosis que produjeron exposiciones plasmáticas (AUC) hasta aproximadamente 2 veces el AUC plasmático en humanos en la dosis máxima recomendada en humanos.

#### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS:**

##### ***Embarazo:***

##### **Embarazo Categoría C**

Lacosamida produjo toxicidad del desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal y perinatal, déficit del desarrollo) en ratas luego de la administración durante el embarazo. Se observó neurotoxicidad del desarrollo en ratas luego de la administración durante un período de desarrollo posnatal que corresponde al tercer trimestre del embarazo en humanos. Estos efectos se observaron en dosis vinculadas con exposiciones plasmáticas clínicamente importantes.



**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728



**MONTE VERDE S.A.**  
Mª del Carmen Mastandrea  
APODERADA

Se demostró *in vitro* que lacosamida interfiere en la actividad de la proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2 (CRMP-2), una proteína que participa en la diferenciación neuronal y el control del crecimiento axonal. No pueden descartarse posibles efectos adversos relacionados sobre el desarrollo del SNC.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Lacosamida debe utilizarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

La administración oral de lacosamida a ratas (20, 75 o 200 mg/kg/día) y conejas (6,25; 12,5 o 25 mg/kg/día) embarazadas durante el período de organogénesis no produjo ningún efecto teratogénico. Sin embargo, las dosis máximas evaluadas fueron limitadas por la toxicidad maternal en ambas especies y la muerte embriofetal en ratas. Las dosis fueron asociadas con la exposición a lacosamida en el plasma materno (área bajo la curva de concentración plasma-tiempo [AUC, Area Under the Curve])  $\approx$  2 y 1 veces que en humanos en la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, Maximum Recommended Human Dose) de 400 mg/día.

Cuando lacosamida (25, 70 o 200 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas durante la gestación, el parto y la lactancia, se observaron un aumento en la mortalidad perinatal y una disminución del peso corporal en las crías con la dosis más alta. La dosis sin efecto para determinar la toxicidad del desarrollo pre- y postnatal en ratas (70 mg/kg/día) se asoció con un AUC de lacosamida en el plasma materno aproximadamente igual al AUC en humanos en la MRHD.

La administración oral de lacosamida (30, 90 o 180 mg/kg/día) a ratas durante los períodos neonatal y juvenil del desarrollo posnatal dio como resultado una disminución del peso del cerebro y cambios neurocomportamentales a largo plazo (alteración del desempeño en campo abierto y déficits de aprendizaje y de la memoria). Por lo general, el comienzo del período postnatal corresponde al final del embarazo en humanos en términos de desarrollo cerebral. La dosis sin efecto para establecer la neurotoxicidad del desarrollo en ratas se asoció con un AUC de lacosamida plasmática de aproximadamente 0,5 veces el valor en humanos con la MRHD.

***Trabajo de parto y parto:***

Se desconocen los efectos de Lacosamida sobre el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas. En un estudio pre- y posnatal en ratas, se manifestó una tendencia hacia la gestación prolongada en todos los grupos tratados con lacosamida en las exposiciones plasmáticas (AUC) en el o debajo del AUC en humanos en la dosis máxima recomendada en humanos de 400 mg/día.

***Madres en período de lactancia:***

Los estudios en ratas lactantes demostraron que lacosamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si Lacosamida se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, debería tomarse una decisión respecto de la suspensión de la lactancia o la suspensión de Lacosamida considerando la importancia del fármaco para la madre.



**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728



**MONTE VERDE S.A.**  
Mª del Carmen Mastandrea  
APODERADA



***Uso en pacientes pediátricos:***

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Lacosamida en pacientes pediátricos <17 años.

Se demostró *in vitro* que lacosamida interfiere en la actividad de la proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2 (CRMP-2), una proteína que participa en la diferenciación neuronal y el control del crecimiento axonal. No pueden descartarse posibles efectos adversos relacionados sobre el desarrollo del SNC. La administración de lacosamida a ratas durante los períodos neonatal y juvenil del desarrollo posnatal dio como resultado una disminución del peso del cerebro y cambios neurocomportamentales a largo plazo (alteración del desempeño en campo abierto y déficits de aprendizaje y de la memoria). La dosis sin efecto para determinar la neurotoxicidad del desarrollo en ratas se asoció con una exposición plasmática a lacosamida (AUC) de aproximadamente 0,5 veces el AUC en el plasma humano en la dosis máxima recomendada en humanos de 400 mg/día.

***Uso geriátrico:***

Hubo una cantidad insuficiente de números de pacientes en edad avanzada en ensayos sobre convulsiones de inicio parcial (n=18) para evaluar en forma adecuada la efectividad de Lacosamida en esta población.

No es necesario el ajuste de la dosis de Lacosamida basado en la edad. En pacientes de edad avanzada, el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución.

***Pacientes con insuficiencia renal:***

Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con insuficiencia renal severa ( $CLCR \leq 30$  mL/min) y en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Lacosamida es eliminado del plasma en forma efectiva mediante hemodiálisis. Debe considerarse la complementación de la dosis hasta el 50% después de la hemodiálisis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución.

***Pacientes con insuficiencia hepática:***

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben ser seguidos de cerca durante el ajuste de la dosis. Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La farmacocinética de lacosamida no fue evaluada en la insuficiencia hepática severa. El uso de Lacosamida no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal coexistentes deben ser seguidos de cerca durante el ajuste de la dosis.

**ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS:**

***Abuso:***

En un estudio sobre el potencial de abuso en humanos, dosis únicas de 200 mg y 800 mg de lacosamida produjeron respuestas subjetivas vinculadas con la euforia que se diferenciaron estadísticamente de placebo; con la dosis de 800 mg, estas respuestas relacionadas con la euforia no se distinguieron de las producidas por alprazolam, una droga clasificación IV. La duración de las

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Cameri Mastandrea  
APODERADA

respuestas asociadas con la euforia después de lacosamida fue menor que después de alprazolam. Asimismo, una alta tasa de euforia se reportó como evento adverso en el estudio sobre potencial de abuso en humanos después de dosis únicas de 800 mg de lacosamida (15% [5/34]) en comparación con placebo (0%) y en dos estudios farmacocinéticos después de dosis únicas y múltiples de 300-800 mg de lacosamida (que varían del 6% [2/33] al 25% [2/12]) en comparación con placebo (0%). No obstante, la tasa de euforia reportada como evento adverso en el programa de desarrollo de Lacosamida en dosis terapéuticas fue menor que el 1%.

***Dependencia:***

La interrupción abrupta de lacosamida en ensayos clínicos sobre pacientes con dolor causado por neuropatía diabética no produjo signos o síntomas asociados con un síndrome de abstinencia que indica dependencia física. No obstante, la dependencia física no puede excluirse porque lacosamida puede producir en humanos eventos adversos relacionados con la euforia.

**SOBREDOSIS:**

***Signos, síntomas y resultados de laboratorio de sobredosis aguda en humanos:***

Los tipos de eventos adversos experimentados por pacientes expuestos a dosis de Lacosamida supraterapéuticas durante los ensayos clínicos no difirieron clínicamente de los experimentados por pacientes que recibieron dosis recomendadas de Lacosamida. La sobredosis accidental de Lacosamida más alta que se reportó durante el desarrollo clínico fue 1200 mg/día, que no fue fatal.

En un ensayo clínico, hubo un solo caso de sobredosis intencional en el que un paciente se autoadministró 12.000 mg de Lacosamida junto con dosis grandes de zonisamida, topiramato y gabapentin. El paciente entró en estado de coma con bloqueo AV y fue hospitalizado. Un electrocardiograma reveló formas de onda epilépticas. El paciente se recuperó 2 días después.

En la experiencia poscomercialización, se reportaron trastornos de la conducción cardíaca y paro cardíaco fatal luego de una sobredosis aguda de 7000 mg de Lacosamida en un paciente con factores de riesgo cardiovasculares.

***Tratamiento o manejo de la sobredosis:***

No hay un antídoto específico para la sobredosis de Lacosamida. Deberían seguirse los procedimientos de descontaminación estándares. Se indica la atención médica general de control del paciente, que incluye el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Debe contactarse a un centro habilitado de control de intoxicaciones para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis de Lacosamida. Los procedimientos de hemodiálisis estándares dan como resultado un *clearance* significativo de Lacosamida (reducción de la exposición sistémica en un 50% en 4 horas). La hemodiálisis no se efectuó en los pocos casos conocidos de sobredosis, pero puede estar indicada según el estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa.



**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728



**MONTE VERDE S.A.**  
Mª. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



1833



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 50 mg.

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 100 mg.

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 150 mg.

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 200 mg.

**CONSERVACIÓN**

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

**Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE  
BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA  
NUEVA RECETA MÉDICA.**


**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 55.790**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIATM. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Camerín Mastandrea  
APODERADA



1833

## INFORMACIÓN PARA PACIENTE

### LACOTEM LACOSAMIDA 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

#### Contenido del prospecto:

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

#### 1. ¿Qué es LACOTEM y para qué se utiliza?

LACOTEM se utiliza para tratar una forma de epilepsia (ver más abajo) en pacientes a partir de los 16 años.

LACOTEM se utiliza solo o junto con otros medicamentos antiepilépticos.

La epilepsia es una enfermedad en la que los pacientes tienen convulsiones repetidas (crisis). LACOTEM se utiliza para la forma de epilepsia en la que las convulsiones inicialmente afectan sólo a un lado del cerebro, pero pueden, a partir de entonces, extenderse a zonas más grandes en ambos lados del cerebro (crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria). Su médico le ha recetado LACOTEM para reducir el número de crisis.

#### 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar LACOTEM?

##### No tome LACOTEM

- Si es alérgico a Lacosamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si no está seguro de si es alérgico, consúltelo con su médico.
- Si sufre un cierto tipo de trastorno del ritmo cardiaco (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

##### Advertencias y precauciones

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como Lacosamida han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si en cualquier momento tiene este tipo de pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.

Consulte a su médico antes de empezar a usar Lacosamida si sufre una enfermedad que está asociada con una insuficiencia de la conducción eléctrica a través del corazón (bloqueo AV, fibrilación auricular y flutter auricular) o una enfermedad cardíaca grave como insuficiencia cardíaca o antecedentes de infarto de miocardio. Los síntomas del bloqueo AV son pulso lento e irregular, sensación de mareo y desmayo. En el caso de la fibrilación y flutter auricular puede experimentar palpitaciones, pulso rápido irregular y respiración entrecortada.

Lacosamida puede producir mareo, lo que puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales o caídas. Por lo tanto, debe tener cuidado hasta que esté acostumbrado a los efectos que este medicamento puede tener.

##### Uso en niños y adolescentes

Lacosamida no está recomendado en niños y adolescentes menores de 16 años. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

##### Uso de Lacosamida con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar otro medicamento. Esto es especialmente importante si toma:

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAF  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
Mª. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

• medicamentos para tratar problemas cardíacos o si está tomando cualquier medicamento que produzca una alteración en el ECG (electrocardiograma) llamada intervalo PR aumentado, incluyendo carbamazepina, lamotrigina, pregabalina (medicamentos usados para tratar la epilepsia) y medicamentos usados para tratar ciertos tipos de arritmia o insuficiencia cardíaca. Si no está seguro de que los medicamentos que está tomando pueden tener este efecto, consúltelo con su médico.

• medicamentos como fluconazol, itraconazol, ketoconazol (medicamentos usados para tratar infecciones por hongos), ritonavir (un medicamento usado para tratar la infección por VIH), claritromicina, rifampicina (medicamentos usados para tratar infecciones bacterianas) y la hierba de San Juan (un medicamento usado para tratar la ansiedad moderada) podrían afectar la forma en que el hígado metaboliza la lacosamida.

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

Como medida de seguridad no tome **Lacosamida** con alcohol.

#### ***Embarazo y lactancia***

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

No se recomienda tomar **Lacosamida** si está embarazada, ya que no se conocen los efectos de **Lacosamida** sobre el embarazo y el feto. Informe inmediatamente a su médico si está embarazada o planea estarlo; él decidirá si debe tomar **Lacosamida**.

No se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con **Lacosamida**, ya que se desconoce si **Lacosamida** pasa a la leche materna. Informe inmediatamente a su médico si está dando el pecho; él decidirá si debe tomar **Lacosamida**.

La investigación ha mostrado un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños de madres que tomaban medicamentos antiepilépticos. Por otro lado, el tratamiento antiepiléptico efectivo no debe interrumpirse ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

#### ***Conducción y uso de máquinas***

Lacosamida puede producir mareo o visión borrosa. Esto puede afectar su capacidad para conducir o manejar herramientas o máquinas. No debe conducir o usar máquinas hasta que sepa si este medicamento afecta su capacidad para llevar a cabo estas actividades.

### **3. Como tomar lacosamida**

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

No se ha estudiado la administración de una dosis de carga en status epilepticus.

#### ***Monoterapia(tratamiento con lacosamida solamente):***

La dosis inicial recomendada de Lacosamida es 100 mg dos veces por día (200 mg por día); la dosis debe incrementarse 50 mg dos veces por día (100 mg por día) todas las semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de entre 150 mg dos veces por día y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día). Como alternativa, Lacosamida puede iniciarse con una dosis única de carga de 200 mg, seguida, alrededor de 12 horas después, de 100 mg dos veces por día (200 mg por día); este régimen de administración debe continuarse durante una semana. De acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de cada individuo, la dosis puede incrementarse, en intervalos semanales, 50 mg dos veces por día (100 mg por día), según sea necesario, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada de entre 150 mg dos veces por día y 200 mg dos veces por día (de 300 mg a 400 mg por día). La dosis de carga debe administrarse con la supervisión del médico debido al aumento en la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central.

#### ***Terapia adyuvante/complementaria (tratamiento con lacosamida y otros medicamentos antiepilépticos):***

La dosis inicial recomendada es 50 mg dos veces por día (100 mg por día). Conforme a la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse 50 mg dos veces por día (100 mg por día) en intervalos semanales. La dosis de mantenimiento recomendada es de 100 mg dos veces por día a 200 mg dos veces por día (de 200 mg a 400 mg por día).

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

11833



En ensayos clínicos, la dosis de 300 mg dos veces por día (600 mg por día) no fue más efectiva que la dosis de 200 mg dos veces por día (400 mg por día), pero se asoció con una tasa mucho más alta de reacciones adversas.

Su médico puede prescribirle una dosis diferente si tiene problemas renales.

#### ***Cómo tomar Lacosamida comprimidos***

Debe tragar el comprimido de Lacosamida con un vaso de agua. Puede tomar Lacosamida con o sin alimentos.

#### ***Duración del tratamiento con Lacosamida***

Lacosamida se utiliza como tratamiento a largo plazo. Debe continuar el tratamiento con Lacosamida hasta que su médico le diga que lo interrumpa.

#### ***Si toma más Lacosamida del que debiera***

Si ha tomado más Lacosamida del que debiera, consulte con su médico.

En los estudios clínicos, tras dosis de 1200 mg/día (3 veces la dosis diaria recomendada), se observaron mareo y náuseas que se resolvieron con el ajuste de la dosis.

#### ***Si olvidó tomar Lacosamida***

Si olvidó tomar una dosis en unas horas, tómela tan pronto como se acuerde. Si está cercana la dosis siguiente (menos de 6 horas) no tome la dosis olvidada, tome Lacotem la siguiente vez en la que normalmente lo tomaría. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

No deje de tomar **Lacosamida** sin decírselo a su médico, ya que sus síntomas pueden aparecer otra vez o pueden empeorar.

Si su médico decide interrumpir su tratamiento con **Lacosamida**, él le dará instrucciones sobre cómo disminuir la dosis gradualmente.

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

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

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

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

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

- Mareo, dolor de cabeza
- Náuseas
- Visión doble (diplopía)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Problemas para mantener el equilibrio, dificultad para coordinar los movimientos, problemas de memoria, somnolencia, temblor, dificultad para pensar o encontrar las palabras, movimientos rápidos e incontrolados de los ojos (nistagmo), hormigueo (parestesia)
- Visión borrosa
- Sensación de mareo (vértigo)
- Vómitos, estreñimiento, gas excesivo en el estómago o en el intestino, diarrea
- Picazón
- Caída, hematoma
- Cansancio, dificultad al andar, cansancio poco habitual y debilidad (astenia), sensación de embriaguez
- Depresión
- Confusión
- Disminución de la sensibilidad, dificultad para articular palabras, trastorno de la atención
- Ruido en los oídos como zumbido o silbido
- Indigestión, sequedad de boca
- Irritabilidad

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA



- Espasmos musculares
- Sarpullido
- Problemas para dormir

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Trastornos en la conducción cardíaca
- Sentimiento exagerado de bienestar
- Reacción alérgica a la toma del medicamento
- Resultados anormales en las pruebas de función hepática
- Intento de suicidio
- Pensamientos suicidas o de hacerse daño a sí mismo
- Palpitaciones y/o pulso rápido o irregular
- Agresividad
- Agitación
- Pensamientos anormales y/o pérdida de la sensación de realidad
- Reacciones alérgicas graves, las cuales provocan hinchazón de la cara, garganta, mano, pies, tobillos o de las zonas bajas de las piernas.
- Urticaria
- Alucinaciones (Ver y/o escuchar cosas que no son reales)

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

- Disminución grave de una clase específica de glóbulos blancos (agranulocitosis)
- Reacción cutánea grave, la cual puede incluir síntomas pseudogripales, sarpullido en la cara, sarpullido generalizado con temperatura alta, aumento de los niveles de enzimas hepáticas observados en las pruebas sanguíneas y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y aumento de tamaño de los nódulos linfáticos
- Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

## 5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

LACOTEM debe ser conservado en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

## 6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

El principio activo es lacosamida.

- Cada comprimido de LACOTEM 50 mg contiene 50 mg de lacosamida.
- Cada comprimido de LACOTEM 100 mg contiene 100 mg de lacosamida.
- Cada comprimido de LACOTEM 150 mg contiene 150 mg de lacosamida.
- Cada comprimido de LACOTEM 200 mg contiene 200 mg de lacosamida.

Los demás componentes son:

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAP  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 Mª. del Carmen Mastandrea  
 APODERADA

1833



- LACOTEM 50 mg: Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Talco, Estearato de magnesio, Opadry blanco, Oxido férrico rojo (CI77491), Oxido de hierro negro (CI77499).
- LACOTEM 100 mg: Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Talco, Estearato de magnesio, Opadry blanco, Oxido de hierro amarillo (CI77492).
- LACOTEM 150 mg: Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Talco, Estearato de magnesio, Opadry blanco, Oxido férrico rojo (CI77491), Oxido de hierro negro (CI77499), Oxido de hierro amarillo (CI77492).
- LACOTEM 200 mg: Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Talco, Estearato de magnesio, Opadry blanco, Laca índigo carmín.

### Presentación

Los envases contienen:

- 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 50 mg.
- 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 100 mg.
- 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 150 mg.
- 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de lacosamida 200 mg.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 55.790**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>a</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA