



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 N°

1835

BUENOS AIRES, **26 FEB 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015533-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COMIL / LACOSAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LACOSAMIDA 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 57.108.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN Nº **17835**

Que a fojas 102 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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 e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada COMIL / LACOSAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LACOSAMIDA 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado Nº 57.108 y Disposición Nº 2310/13, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 57, para los prospectos y de fojas 67 a 81, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2310/13 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 39 y la información para el paciente autorizada por las fojas 67 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

1835

DISPOSICIÓN N°

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 N° 57.108 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015533-14-5

DISPOSICIÓN N° 1835

Jfs

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...1835... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.108 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2310/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012942-12-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2310/13 (prospectos).	Prospectos de fs. 31 a 57, corresponde desglosar de fs. 31 a 39. Información para el paciente de fs. 67 a 81, corresponde desglosar de fs. 67 a 71.

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.108 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**26 FEB 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-015533-14-5

DISPOSICIÓN N°

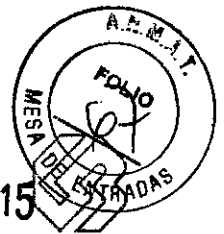
1835

Jfs


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

Handwritten initials

1835



26 FEB 2015

BALIARDA S.A.

Proyecto
Información para el paciente

COMIL 50 / 100 / 150 / 200
LACOSAMIDA 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene COMIL?

COMIL contiene lacosamida, una sustancia perteneciente al grupo de los medicamentos denominados antiepilépticos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de COMIL?

COMIL está indicado como monoterapia o terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

¿En qué casos no debo tomar COMIL?

No debe tomarlo si Usted:

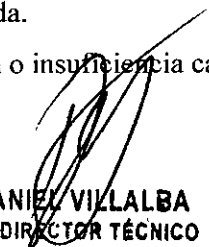
- Es alérgico (hipersensible) a lacosamida o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Sufre un tipo de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado).
- Es menor de 17 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

- Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o en su comportamiento.
- Padece problemas conocidos en la conducción cardíaca (como marcado bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, enfermedad del nódulo sinusal).
- Presenta alteraciones de los canales de sodio como Síndrome de Brugada.
- Presenta alguna enfermedad cardíaca severa como isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca.


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 14.475

0835



BALIARDA S.A.

- Padece neuropatía diabética ya que puede asociarse a síncope o pérdida de conciencia.
- Presenta severos problemas en el hígado.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o presumo estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- β-bloqueantes (como atenolol, propranolol).
- Inhibidores de los canales de calcio (como amlodipina, verapamilo, diltiazem).
- Medicamentos denominados inhibidores fuertes del CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir, claritromicina, voriconazol) o del CYP2C9 (como fluconazol, miconazol) y con problemas hepáticos o renales.

¿Qué dosis debo tomar del producto y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, de acuerdo a las diferentes indicaciones del producto, las dosis orientativas son:

Indicación	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima
Monoterapia	200 mg/día (divididos en 2 tomas diarias de 100 mg)	300 - 400 mg/día (divididos en 2 tomas diarias de 150-200 mg)	400 mg/día (divididos en 2 tomas diarias de 200 mg)
Terapia adyuvante	100 mg/día (divididos en 2 tomas diarias de 50 mg)	200 - 400 mg/día (divididos en 2 tomas diarias de 100-200 mg)	400 mg/día (divididos en 2 tomas diarias de 200 mg)

Si su médico decide que es necesario un efecto más rápido, el tratamiento con COMIL, puede comenzar con una dosis inicial mayor de 200 mg (dosis de carga) continuando luego de las 12 horas con 2 tomas diarias de 100 mg.

Su médico podrá ajustarle la dosis de a 100 mg/día divididos en 2 tomas diarias de 50 mg, a intervalos semanales.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis?

Si usted padece insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario un ajuste de dosis. Si usted padece insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal posiblemente su médico le modificará la dosis máxima.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis?

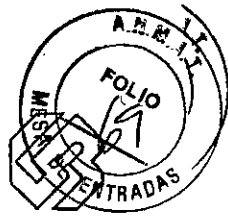
Sí, si usted padece de insuficiencia hepática leve a moderada, posiblemente su médico le modificará la dosis máxima.

Handwritten mark

Handwritten signature
 Dra. ESTELA FERREYRA
 Apoderada

Handwritten signature
 DANIEL VILLALBA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14.475

1835



BALIARDA S.A.

¿En los pacientes mayores de 65, es necesario modificar la dosis?

Sí, es probable que el médico modifique la dosis solo si su función renal se encuentra disminuida.

¿Cómo debo tomar COMIL?

Los comprimidos de COMIL deben ingerirse con o alejados de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura. La dosis debe reducirse gradualmente, en un lapso mínimo de una semana.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de COMIL, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con COMIL?

Se aconseja no tomar alcohol.

¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con COMIL?

Debido a que COMIL puede producir mareos y ataxia (pérdida de la coordinación) evite realizar tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental hasta que usted conozca cómo le afecta el tratamiento.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con COMIL?

Como todos los medicamentos, COMIL puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables más observados con lacosamida, incluyen: insomnio, vértigo, diplopía (visión doble), visión borrosa, náuseas, vómitos, diarrea, mareos, cefalea, ataxia, somnolencia, temblor, nistagmus (movimientos rápidos y espontáneos en los ojos), trastornos del equilibrio, deterioro de la memoria, parestesia (sensación de hormigueo, adormecimiento), alteraciones cognitivas y de la atención, hipoestesia (disminución de la sensibilidad), disartria (dificultad para articular palabras), depresión, irritabilidad, confusión, alteración del humor, humor depresivo, prurito, fatiga, alteraciones en la marcha, astenia (debilidad), contusión (golpe o caída), laceración en la piel, sensación de ebriedad.

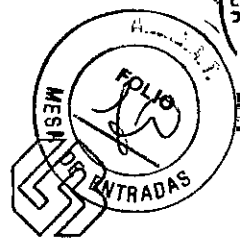
Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto serio?


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

7837



BALIARDA S.A.

Sí, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (como fiebre, rash, aumento de enzimas hepáticas, miocarditis, hepatitis, nefritis) que requieren inmediata asistencia médica.

¿COMIL puede causar abuso y dependencia?

Sí, COMIL puede causar euforia ante el uso de dosis únicas de 800 mg. de lacosamida.

¿Cómo debo conservar COMIL?

Consérvelo a una temperatura no superior a los 30° C, en su envase original y en un lugar seco.

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido del envase

Cada comprimido recubierto de COMIL 50 contiene:

Lacosamida 50,0 mg

Excipientes:

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

Cada comprimido recubierto de COMIL 100 contiene:

Lacosamida 100,0 mg

Excipientes:

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

Cada comprimido recubierto de COMIL 150 contiene:

Lacosamida 150,0 mg

Excipientes:

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

Cada comprimido recubierto de COMIL 200 contiene:

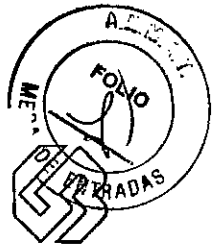
Lacosamida 200,0 mg

Excipientes:


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

1 8 3 5



BALIARDA S.A.

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

Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

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

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de COMIL en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 57108.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

2/

Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

7835



Proyecto de Prospecto

COMIL 50 / 100 / 150 / 200

LACOSAMIDA 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de COMIL 50 contiene:

Lacosamida 50,0 mg

Excipientes:

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

Cada comprimido recubierto de COMIL 100 contiene:

Lacosamida 100,0 mg

Excipientes:

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

Cada comprimido recubierto de COMIL 150 contiene:

Lacosamida 150,0 mg

Excipientes:

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

Cada comprimido recubierto de COMIL 200 contiene:

Lacosamida 200,0 mg

Excipientes:

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

4
Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico (Código ATC: N03AX).

INDICACIONES

Lacosamida está indicada como monoterapia o terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 17 años con epilepsia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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

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

Metabolismo y excreción: lacosamida se elimina de la circulación sistémica, principalmente por excreción renal y biotransformación.

Luego de una administración oral o intravenosa de 100 mg de lacosamida marcada, aproximadamente el 95 % de la administración radiomarcada es recuperada en la orina (40% como droga inalterada, 30% como o-desmetil-metabolito y menos del 20% como una fracción polar de estructura desconocida) y menos del 0,5% en las heces. La vida media de eliminación de la droga inalterada es de 13 horas. La farmacocinética es proporcional a la dosis y constante en el tiempo, con una baja variabilidad intra e intersujetos. Luego de la administración de la dosis 2 veces al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan tras un período de 3 días. No se conoce la actividad farmacológica del metabolito.

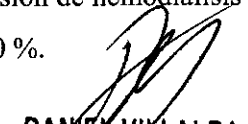
Lacosamida es sustrato de CYP2C19, CYP 3A4 y CYP 2C9.

Situaciones particulares:

Insuficiencia renal: el ABC aumenta un 25% y un 60% en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y severa, respectivamente, comparado con pacientes con función renal normal. La $C_{máx}$ no se vio afectada. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, mientras que en pacientes con insuficiencia renal severa la dosis máxima recomendada es de 300 mg/día.

Lacosamida es efectivamente removida por hemodiálisis. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, la concentración plasmática de lacosamida se reduce aproximadamente un 50 %.


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

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

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

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de lacosamida no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes pediátricos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Monoterapia:

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

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

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

Terapia adyuvante:

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

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

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

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

Situaciones particulares:

Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa o pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día.

Dra. ESTELA FERREYRA
#poderosa

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

La lacosamida puede ser removida por hemodiálisis, por lo tanto, en pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria.

Se debe realizar con precaución la titulación de la dosis en estos pacientes.

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

Insuficiencia hepática: la titulación de la dosis debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día. No se recomienda el uso de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

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

Pacientes pediátricos: no se han realizado estudios con lacosamida en niños y adolescentes menores de 17 años. Por consiguiente no se recomienda su uso en este grupo etario.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con o alejado de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

En estudios placebo-controlados, el empleo de antiepilépticos, se asoció a un incremento al doble en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida, con respecto a placebo. El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó durante todo el período estudiado. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos más allá de las 24 semanas de tratamiento. En consecuencia, se deberá advertir a los familiares y a quienes cuidan a los pacientes acerca del potencial incremento del riesgo de ideación suicida, e instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico ante cualquier cambio inusual en el comportamiento.

PRECAUCIONES

4
Dra. ESTER FERREYRA
Apodada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Mareos y ataxia: el tratamiento con lacosamida puede causar mareos y ataxia. Por lo tanto, advertir a los pacientes que eviten conducir vehículos u operar maquinarias complejas, hasta tanto conozcan su respuesta a la medicación, ya que el producto puede influir sobre la capacidad para realizar esas tareas.

Ritmo cardíaco y alteraciones en la conducción:

- *Prolongación del intervalo PR:* en estudios clínicos con lacosamida realizados en voluntarios sanos y pacientes, se ha observado una prolongación del intervalo PR dependiente de la dosis. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra lacosamida conjuntamente con otras drogas que puedan provocar la prolongación del intervalo PR. Asimismo, lacosamida debe administrarse con precaución en pacientes con problemas de conducción cardíaca conocida (marcado bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV de segundo y tercer grado y enfermedad del nódulo sinusal), canalopatías de sodio (como Síndrome de Brugada), medicación concomitante que prolonga el intervalo PR (como β -bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio), enfermedad cardíaca severa (isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca) o enfermedades estructurales del corazón. En estos pacientes se debe realizar un ECG, antes de comenzar el tratamiento y luego de alcanzar la dosis de mantenimiento.

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


Síncope: en estudios controlados en pacientes con neuropatía diabética y tratados con lacosamida, el 1,2% de los mismos reportaron síncope o pérdida de la conciencia como reacción adversa, comparado con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos fueron observados en los pacientes que recibían dosis de 400 mg/día, aunque no pudo determinarse la causa. Los casos de síncope, fueron asociados con cambios en la presión arterial ortostática, fibrilación o aleteo auricular asociado a taquicardia, o bradicardia. En estudios abiertos en pacientes con epilepsia se han observado casos de síncope asociados a antecedentes de factores de riesgo de enfermedad cardíaca y al uso de medicamentos que disminuyen la conducción AV.

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

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



Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.R. 14.476

7035



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

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

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

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

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

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

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

Empleo pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 17 años.

Empleo geriátrico: No se dispone de información suficiente para avalar la eficacia de lacosamida en este grupo etario.

Interacciones medicamentosas:

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

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

Dra. ESTELA FERREYRA
Aprobada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.R: 14.476

Lacosamida es sustrato de CYP 2C19, CYP 3A4 y CYP 2C9 (véase POSOLOGÍA – Situaciones particulares-)

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

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

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

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

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

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

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

Midazolam: El midazolam es sustrato de CYP 3A4.

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

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

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

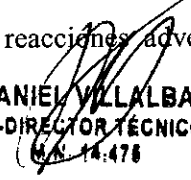
Drogas que prolongan el intervalo PR: véase PRECAUCIONES.

REACCIONES ADVERSAS

Monoterapia:

Reacciones adversas que indujeron a la discontinuación del tratamiento: aproximadamente un 16% de los pacientes que recibieron lacosamida en monoterapia, en dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día, en estudios clínicos controlados, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. La reacción


Dña. ESTELA FERNÁNDEZ
A poderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 14.476



adversa más frecuentemente reportada que condujo a la discontinuación del tratamiento con una frecuencia ≥ 1 % fue mareos.

Los efectos adversos más frecuentemente informados en asociación con el uso de lacosamida en monoterapia fueron similares a los observados con la terapia adyuvante. Además fue reportado insomnio con una incidencia ≥ 2 %.

Terapia adyuvante:

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

Los efectos adversos más frecuentemente informados en asociación con el uso de lacosamida con una incidencia ≥ 2 %, en pacientes adultos con crisis convulsivas parciales, fueron:

Sensoriales: vértigo, diplopía, visión borrosa.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea

Nerviosos: mareos, cefaleas, ataxia, somnolencia, temblor, nistagmus, trastorno del equilibrio, deterioro de la memoria.

Psiquiátricos: depresión.

Dermatológicos: prurito.

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

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

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

Cardíacos: palpitaciones.

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

Nerviosos: parestesia, alteraciones cognitivas y de la atención, hipoestesia, disartria, síndrome cerebeloso

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

Musculo-esqueléticos: espasmos musculares.

Sensoriales: tinnitus.

Sanguíneos y linfáticos: neutropenia, anemia.

Otros: pirexia, sensación de ebriedad, caídas.

Reportes post-marketing:


Dra. ESTELAFERRERA
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

1835



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

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica de sobredosis de lacosamida en humanos es limitada. Se ha reportado un caso no fatal que involucró cantidades de 1200 mg/día de lacosamida. Los síntomas clínicos fueron: mareos y náuseas.

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57108.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / ... / ...



Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475