

LACOSAMIDA

Moreno Perulero ML, Pérez Serrano R, Díez de Celis C
Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real

Lacosamida es un antiepiléptico autorizado para el tratamiento concomitante de las crisis parciales con o sin generalización secundaria que se recomienda reservar para pacientes no respondedores a otros antiepilépticos con más experiencia de uso.

INDICACIONES

Lacosamida está indicada como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con epilepsia¹.

POSOLOGÍA

La dosis inicial recomendada es de 50 mg dos veces al día, que se incrementará a una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día tras una semana, siendo la dosis máxima diaria 400 mg (200 mg dos veces al día). También se puede iniciar el tratamiento con una dosis de carga de 200 mg seguida, aproximadamente 12 horas más tarde, de la dosis de mantenimiento anteriormente citada. La dosis máxima recomendada en caso de insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal es de 250 mg/día¹. Existe comercializada una forma farmacéutica para su administración vía intravenosa, siendo la posología recomendada la misma que la descrita para la forma oral.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables¹. Presenta una absorción rápida y completa, siendo su principal vía de eliminación la excreción renal y biotransformación¹.

EFICACIA CLÍNICA

No existen estudios que comparen su eficacia con otros antiepilépticos. La eficacia de lacosamida fue evaluada en 3 ensayos clínicos (EC) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, uno fase II² y dos fase III^{3,4} con criterios de inclusión similares⁵ (adultos, con crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria e historia de crisis parcial en los dos últimos años a pesar de tratamiento con 1-3 antiepilépticos). Los resultados de los EC son recogidos en dos metaanálisis^{6,7}. Las variables principales de eficacia fueron: reducción en la frecuencia de crisis epilépticas entre la fase de mantenimiento y la basal en periodos de 28 días (RFC28) y porcentaje de pacientes respondedores (reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis [R50]). Lacosamida a dosis de 400 mg diarios se asocia a mejora importante y significativa en R50 (40,0% con Lacosamida 400 mg vs 22,0% con placebo: RR=1,82 y RAR=0,18) y en RFC28 (37,6% de reducción con lacosamida

400 mg vs 10,0% con placebo: RR=3,8 y RAR=0,28). En un análisis post hoc se muestra que la eficacia de lacosamida no se ve afectada por el régimen antiepiléptico concomitante que incluye, al menos, un bloqueante de canales de sodio⁶. En el estudio de Husain y col⁸, de extensión del ensayo clínico SP754, abierto y no controlado que incluye 307 pacientes, se mide RFC28 y R50 en periodos de 6 meses aumentando los porcentajes de estas variables de 45,5% y 45,3%, respectivamente, en el sexto mes, a 66,6% y 64,5% en el mes 48. Sin embargo el número de pacientes libres de crisis se redujo del 3% en el primer año al 1,1% en el cuarto.

SEGURIDAD

Bien tolerada por adultos y adolescentes. La mayoría de efectos adversos se consideran leves o moderados siendo los más frecuentes a la dosis máxima recomendada: mareo, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. Se observa un abandono del tratamiento en el 17% de los pacientes tratados con lacosamida a dosis de 400 mg⁶. No existen diferencias significativas en la aparición de efectos adversos graves entre lacosamida y placebo, sin embargo los efectos adversos cardíacos tienden a ser mayores en el grupo de lacosamida. La aparición de estos efectos adversos es dosis dependiente⁹. En un metaanálisis publicado que compara la diferencia en la tolerabilidad de eslicarbazepina, lacosamida y oxcarbazepina, concluyen que a las dosis máximas recomendadas para cada medicamento se observa una mayor tasa de abandonos en pacientes tratados con oxcarbazepina que con eslicarbazepina o lacosamida. Se describe un NNH (number need to harm) para la aparición de alteraciones de la coordinación/ataxia superior con eslicarbazepina y lacosamida que para oxcarbazepina (19, 13 y 5 respectivamente), resultados similares se describen para diplopía (15, 12 y 4 respectivamente)¹⁰.

Se evidencia una interacción en combinación con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, de manera que las concentraciones plasmáticas de lacosamida se reducen significativamente, lo que haría necesario un incremento en la dosis de lacosamida de un 30% respecto a pacientes que no reciben inductores potentes del citocromo P450^{11,12}. También parece existir interacción farmacodinámica con otros antiepilépticos bloqueantes de canales de sodio dependientes de voltaje (carbamazepina, lamotrigina y fenitoína) lo que resultaría en efectos adversos (neurotoxicidad) que se resolvería con reducción de dosis de los antiepilépticos concomitantes⁵.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Lacosamida oral, administrada con un periodo de titulación de dosis junto con otros antiepilépticos, proporciona mejor control de las crisis que placebo en adultos y adolescentes con crisis de inicio parcial, con una eficacia sostenida a largo plazo (hasta 8 años). Organismos como el NICE lo consideran como tratamiento **concomitante alternativo** a carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato o topiramato, situándolo en el mismo lugar que eslicarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, tiagabina, vigabatrina y zonisamida¹³.

CONCLUSIONES

1. Lacosamida ha demostrado beneficio significativo frente a placebo, sin embargo, no existen estudios frente a comparador farmacológicamente activo.
2. En general es un medicamento bien tolerado a corto y largo plazo.
3. No hay suficientes evidencias científicas que ayuden a posicionar el fármaco frente a los antiepilépticos ya existentes.
4. Debería reservarse como tratamiento alternativo en pacientes no respondedores a otros antiepilépticos con más experiencia de uso.
5. Se debe tener en cuenta su elevado precio.

Presentaciones: Vimpat® 50 mg (14 c, 16,33 €), 100 mg (56 c, 130,62 €), 150 mg (56 c, 178,28 €), 200 mg (56 c, 204,38 €).

Grupo terapéutico: N03AX. Otros antiepilépticos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Lacosamida 100 mg/12 h.	1.702,72 €
Fenitoína 100 mg/8 h.	34,51 €
Gabapentina 300 mg/8 h.	112,66 €
Lamotrigina 100 mg/12 h.	344,14 €
Topiramato 100 mg/12 h.	447,12 €
Levetiracetam 500 mg/12 h.	663,57 €
Pregabalina 150 mg/12 h.	1.262,25 €
Zonisamida 100 mg/12 h.	1.685,52 €
Perampanel 8 mg/24 h.	2.215,55 €
Eslicarbazepina 800 mg/24 h.	2.281,49 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación julio 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Vimpat. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf.
2. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(7): 1.308-17.
3. Chung S, Sperling MR, Biton V et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.
4. Halasz P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50 (3):443-53.
5. Hoy S. Lacosamide: A Review of its use as Adjunctive Therapy in the Management of Partial-Onset Seizures. *CNS Drugs* (2013) 27:1.125-1.142.
6. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S et al. Examining the Clinical Utility of Lacosamide. Pooled Analyses of Three Phase II/III Clinical Trials. *CNS Drugs* 2010.24(12):1041-1054.
7. Sake JK and col. A Pooled Analysis of Lacosamide Clinical Trial Data Grouped by Mechanism of Action of Concomitant Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs* 2010.24(12):1055-1068.
8. Husain A and col. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: Results from a phase III open-label extension trial. *Epilepsia*. 2012. 53(3):521-528.
9. Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F and Verroti A. The adverse event profile of lacosamide: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2013. 54(1):66-74.
10. Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V and Verroti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 22 (2013): 528-536.
11. NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Last modified: December 2013.
12. Markoula S and col. Lacosamide Serum Concentrations in Adult Patients with epilepsy: The influence of Gender, age, dose, and concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* 2014;36:494-498.
13. Contin M and col. Lacosamide Therapeutic Monitoring in Patients with epilepsy: Effect of concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit*. Dic 2013. Vol 35, nº 6: 849-852.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012