Lacosamida y epilepsia

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Barcelona)
Fecha Noviembre 2016

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lacosamida
Indicación clínica solicitada: Crisis de inicio parcial con o sin generalización en mayores de 16 años que precisen un fármaco adicional, o que ya estén en tratamiento con lacosamida
Tratamiento del estatus epiléptico.
Autores / Revisores: Dra. Mar Montes/Dra. Carmen Lacasa

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: xxxxx
Servicio: Neurologia
Justificación de la solicitud: Mejor perfil eficacia/toxicidad que los antiepilépticos clásicos
Posicionamiento terapéutico sugerido: Estatus epiléptico

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Lacosamida
Nombre comercial: Vimpat ®
Laboratorio: UCB Pharma
Grupo terapéutico. Denominación: Otros antiepilépticos Código ATC: N03AX18
Vía de administración: intravenosa
Tipo de dispensación: H
Información de registro: Procedimiento centralizado

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Lacosamida 50 mg	14	6613689	1,17	0,75
Lacosamida 100 mg	56	6613696	2,3	1,55
Lacosamida 150 mg	56	6613702	3,18	2,33
Lacosamida 200 mg	56	6613726	3,65	2,79
Lacosamida 10 mg/mL vial 20 mL	1	6613740	41,4 €	27,58 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

Descripción estructurada del problema de salud[1,2]

La epilepsia es una condición que requiere muchas veces de tratamiento de por vida. Predispone a los pacientes a padecer convulsiones que pueden llevar a consecuencias físicas o psicológicas incluida la depresión.

La prevalencia de epilepsia activa es de 9/1000 y la incidencia varía con la edad, presentando un pico en la infancia y declinando entre los 20 y 50 años, volviendo a aumentar a partir de entonces.

La mayoría de los pacientes diagnosticados se controlan con fármacos antiepilépticos, sin embargo existe un porcentaje entre 20-30% en los que no serán efectivos. Para maximizar este control se necesitará añadir un segundo antiepiléptico.

El estatus epiléptico puede ser mortal y requiere un tratamiento urgente y riguroso. Generalmente el 60% remite con lorazepam intravenoso o midazolam intramuscular y al menos un 40% necesitarán tratamiento con anticonvulsivantes como fenitoína o fenobarbital.

La lacosamida no se ha aprobado para el status epiléptico aunque sí existen estudios que la usan como alternativa o como tratamiento de segunda línea cuando han fallado fenitoína y fenobarbital.

3.3 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.[3]

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Lacosamida®	Fenobarbital Luminal®	Fenitoína	Ácido valproico Depakine®	Levetiracetam Keppra®	Clonazepam Rivotril®
Presentación	200 mg/ 20 mL vial	200 mg/1 ml amp	100 mg/ 2 mL amp	Vial de 400 mg	500 mg/ 5 mL vial	1 mg/ 1 mL amp
Posología	Inicialmente: 50 mg/12 h. Dosis máxima 200 mg/12 h	10-20 mg/kg o 200 mg. Repetir si es necesario	18 mg/kg/24 h, continuando 24 h después con dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día en 3-4 administraciones	400 mg c/6 h*	inicialmente 500 mg c/12h	1 mg. Repetir si fuera necesario
Características diferenciales	UPP 15% Eliminación renal	Metabolismo hepático UPP 45-50%	Metabolismo hepático Monitorizacióncardiológica Hepatotóxico Inductor enzimas hepáticas	Eliminación renal Hepatotóxico Inductor enzimas hepáticas	Hidrólisis enzimática (24%)	Metabolismo hepático UPP 86%

*pacientes que no están de base con ese tratamiento
UPP unión a proteínas plasmáticas

3.4. Características de otras opciones terapéuticas no medicamentosas

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.[1,4]

EMA: indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes (16-18 años) con epilepsia.

FDA: Crisis de inicio parcial como terapia concomitante en pacientes >17 años

4.3 Posología, forma de preparación y administración.[1]

La dosis oral es de 50 mg/12 horas la primera semana y posteriormente se aumenta a 100 mg/12h, según necesidades puede aumentarse a 200 mg/12h.
La solución para perfusión se perfunde durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. Puede administrarse por vía intravenosa sin dilución adicional. La conversión desde la administración oral a la intravenosa o viceversa puede hacerse directamente sin ajuste de dosis. La dosis diaria total y la administración diaria dos veces al día deben mantenerse. Hay experiencia con perfusiones de dos veces al día, hasta 5 días.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.[1]

-*Pediatría:* no se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 16 años ya que no hay datos de seguridad y eficacia.

-*Embarazo:* no debe usarse a no ser que sea claramente necesario, ya que existe un riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepiléticos. Todos los medicamentos antiepilépticos han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente un 3%.

-*Lactancia:* no existen datos suficientes y se desconoce si se excreta por la leche materna humana, aunque estudios en animales han mostrado que sí lo hace. Por ello, como medida de precaución debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento.

-*Ancianos:* no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe un riesgo más elevado de trastornos cardíacos en estos pacientes. Debe tenerse en cuenta la disminución en el aclaramiento renal y el aumento en los valores de AUC asociados con la edad.

4.5 Farmacocinética.[1]

- Absorción: la biodisponibilidad es del 100%.
-Distribución: unión a proteínas plasmáticas en menos de un 15%. Volumen distribución 0,6

L/kg.

- Metabolismo: el 90% se excreta en orina, como fármaco inalterado (40%) y metabolitos inactivos. El principal metabolito es el O-desmetilado, resultante de metabolismo por CYPC19.

- Eliminación: mayoritariamente por excreción renal y biotrasformación. Presenta farmacocinética lineal, una semivida de eliminación de 13 horas y baja variabilidad intra e interindividual. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada el AUC aumentó un 30% y un 60% en pacientes con insuficiencia renal grave o que requerían hemodiálisis. Es dializable eliminándose un 50% tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, por lo que es necesario complementar la dosis tras cada sesión.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) presentan un AUC un 20% superior. No se ha evaluado en insuficiencia hepática grave.

5.-EVALUACION DE LA EFICACIA

5.1 Resultados de los ensayos clínicos

Para la vía oral se incluyen 3 ensayos primarios de eficacia doble ciego, controlados con placebo (SP667, SP754 y SP755) en 1294 sujetos adultos.

En estos estudios se observó a los pacientes durante una fase basal con su tratamiento y posteriormente se incluyó lacosamida durante 12 semanas para ver la diferencia.

Vía oral

Ensayos clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. **Criterios de inclusión:** Adultos menores de 65 años, con convulsiones de inicio parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria. Convulsiones de inicio parciales al menos en los 2 años previos pese al tratamiento con al menos 2 antiepilépticos. Tratamiento con un régimen de dosis estable de 1-3 antiepilépticos concomitantes al menos en las 4 semanas previas al inicio del estudio. **Criterios de exclusión:** Pacientes embarazadas, lactantes o con posibilidad de embarazo. Tratamiento con lacosamida (LCM) en ensayos previos o que participación en otro ensayo en los 2 meses previos. Estatus epilepticus en los último 12 meses. Convulsiones generalizadas primarias en el período previo al estudio o en fase de inicio. Tratamiento previo/concomitante con felbamato o vigabatrina en los último 6 meses. **Variable principal:** Tasa de reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis respecto al estado basal . **Tipo de análisis**: Intención de tratar.

Resultados Estudio SP667 Ben-Manachem et al [5]						
Variable evaluada en el estudio	***Lacosamida 400 mg (n= 108)***	***Lacosamida 600 mg (n=106)***	***Placebo (n=97)***	***RAR (IC95%) vs placebo***	***NNT (IC95%)***	***p***
% pacientes con reducción 50%	*44,1*	*38*	*21,9*	***400 mg*** *19,2* ***600 mg*** *16,1*	***400 mg*** *5* ***600 mg*** *6*	***400 mg*** *p=0,0038* ***600 mg*** *p=0,0141*
Resultados Estudio SP754 Chung et al[6]						
Variable evaluada en el estudio	***Lacosamida 400 mg (n= 204)***	***Lacosamida 600 mg (n=97)***	***Placebo (n=104)***	***RAR (IC95%) vs placebo***	***NNT (IC95%)***	***p***

% pacientes con reducción 50%	*38,3*	*41,2*	*18,3*	***400 mg*** *20* ***600 mg*** *23*	***400 mg*** *5* ***600 mg*** *4*	***400 mg*** *p=0,0004* ***600 mg*** *p=0,0005*
Resultados Estudio SP755 Halász et al[7]						
Variable evaluada en el estudio	***Lacosamida 200 mg (n= 160)***	***Lacosamida 400 mg (n=158)***	***Placebo (n=159)***	***RAR (IC95%) vs placebo***	***NNT (IC95%)***	***p***
% pacientes con reducción 50%	*35*	*40,5*	*25,8*	***200 mg*** *9,2* ***400 mg*** *14,7*	***200 mg*** *11* ***400 mg*** *7*	***200 mg*** *p=0,0735* ***400 mg*** *p=0,0063*

Estatus epiléptico[8,9]

Esta no es una indicación aprobada, sin embargo la solicitud de este medicamento es frecuente para esta indicación.

- **CNS Neuroscience and therapeutics. 2016 (22):178-183[10]**

Se revisaron las historias de 66 pacientes tratados para estatus epiléptico y que no respondieron a benzodiacepinas a una dosis equivalente de 20 mg de diazepam.

Objetivos: se analizaron la efectividad de lacosamida, levetiracetam, valproico y fenitoína usados como segunda y tercera líneas y la Glasgow Outcome Scale (GOS) en el día 7.

- Efectividad: terminación de las manifestaciones motoras y/o electroencefalográficas y que no tuvieran más convulsiones en 24 horas. El último fármaco administrado antes de que cesaran las convulsiones se definió como "terminating drug"

Se concluye que no se encontraron diferencias significativas entre los fármacos.

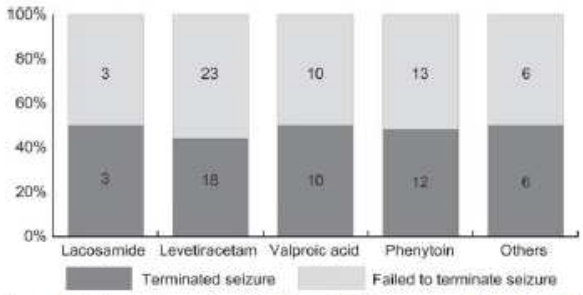

Figure 1 Patients treated with different AED as second- or third-line antiepileptic therapy (number in column) and the respective success/failure rate (%). Others = six patients with benzodiazepine (in four cases, the seizure terminated), four patients with thiopental (in one case, the seizure terminated), and two patients with propofol (in one case the seizure terminated).

8 pacientes que no respondieron a benzodiacepinas en primera línea, lo hicieron en 3ª, 4ª o 5ª línea.

Table 5 Compared effectiveness of different AEDs in terminating SE or SC (analyzed by Fisher's exact test; *P* values)

	Lacosamide	Valproic acid	Phenytoin
Levetiracetam	0.56	0.43	0.47
Phenytoin	0.68	0.57	
Valproic acid	0.64		

Limitaciones:

- Es un estudio retrospectivo
- La dosis usada de benzodiacepina tenía que ser equivalente a 20 mg de diazepam. Esto indujo que, de la población inicial de 206 pacientes se pasará a 66, ya que en el resto de pacientes se usó una dosis inferior debido al miedo a los efectos secundarios de dar una dosis tan alta (pese a ser la dosis recomendada en estos casos por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas).
- En este estudio en un 80% de los pacientes no fueron efectivas las benzodiacepinas en 1ª línea, frente a un 30-40% de la bibliografía.

5.2 Revisiones sistemáticas publicadas

➢ **Epilepsia.2013;54(3):393-404**[11]

Metanálisis en que se incluyen 19 estudios (10 estudios de un caso y 9 series de casos) con un total de 136 episodios de estatus epilético refractario tratados con lacosamida. La dosis usada más frecuentemente fue un bolus de 200-400 mg en 3-5 minutos. La tasa de éxito fue del 56%.
Todos estos estudios fueron retrospectivos y no controlados.

➢ **Seizure. 2015; 25:1-17**[12]

Se revisó la eficacia y seguridad de lacosamida en pacientes adultos con epilepsia refractaria y estatus epiléptico refractario.

- Epilepsia refractaria

Se incluyeron 14 estudios en 3509 pacientes. Entre estos estudios tres eran ensayos clínicos randomizados en que se evaluó la eficacia y seguridad de lacosamida como tratamiento añadido.
Se observó una reducción de al menos del 50% en la frecuencia de las convulsiones en el grupo de lacosamida comparado con placebo con un 38,3-41,1%, 38,1-41,2% y 18,3-25,8% (grupos de 400 mg/d, 600 mg/d y placebo respectivamente)
En los ensayos no comparativos entre un 18-69% de pacientes alcanzaron al menos un 50% de reducción en la frecuencia de las convulsiones y un 1,7-26,2% no sufrieron más convulsiones.

- Estatus epiléptico refractario:

Se incluyeron 13 estudios con 390 pacientes y se valoró la capacidad de lacosamida para terminar con el estatus cuando se añadía a benzodiazepinas. Los fármacos usados después de

benzodiacepinas fueron fenitoína, valproico o levetiracetam, lacosamida se añadió como tercera línea normalmente.

Se encontraron dos estudios comparativos de cohortes, en uno no se encontró mejoría en la duración del estatus o en el control de las convulsiones con la adición de lacosamida (respecto a otros agentes) y en el otro no se observaron diferencias respecto a fenitoína.

11 estudios descriptivos que usaban lacosamida como terapia añadida revelaron terminación de las convulsiones en una tasa de 0-100% (media 64,7%)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- NICE[13] en su guía de 2012 propone como primera línea para crisis focales carbamazepina o lamotrigina, si no se toleran ofrecer levetiracetam, oxcarbaxepina o valproico.

Si no son efectivos se recomienda añadir clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato o topiramato. Si no es efectivo o no son bien tolerados se recomienda ofrecer eslicarbazepina, lacosamida, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, tiagabina, vigabatrina and zonisamida. También recomienda realizar estudios sobre el papel de estos nuevos antiepiléticos en primera línea comparado con los clásicos.

-Scottish Medicines Consortium[14] en 2009 restringe su uso como terapia adyuvante en el tratamiento de convulsiones parciales con o sin generalización secundaria en pacientes $\geq$ 16 años.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el conjunto de ensayos Ben-Menachem et al, Halász et al y de Chung et al los efectos adversos más frecuentes han sido trastornos del sistema nervioso y trastornos gastrointestinales, siendo los más frecuentes mareos, dolor de cabeza, diplopía y nausea.

En el metaanálisis de Paquette et al los efectos adversos más frecuentes de lacosamida fueron mareo (21,8%), perturbaciones de la visión (10,4%), dolor de cabeza (7%), nauseas (6,5%) y problemas de coordinación (5,8%)

Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100,<1/10)

EFECTOS ADVERSOS		
Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**
Trastornos psiquiátricos		Depresión Estado de confusión*
Trastornos sistema nervioso	Mareo Dolor cabeza	Trastorno del equilibrio Alteraciones coordinación Deterioro memoria Trastornos cognitivos Somnolencia Temblor Nistagmo Hipoestesia* Disartria* Trastorno de la atención*
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto		Vértigo Tinnitus*
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Estreñimiento Flatulencia Dispepsia* Sequedad de boca*
Trastornos piel y tejido subcutáneo		Prurito Rash**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteraciones de la marcha Astenia Fatiga Irritabilidad*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceraciones en la piel
*reacciones adversas potencialmente importantes al ser notificadas en el conjunto de los ensayos clínicos **reacciones adversas notificadas en la experiencia post-comercialización		

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-*Insuficiencia Renal* en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (ClCR>30 mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCR<30 mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito.

-*Insuficiencia Hepática en* pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario un ajuste de dosis. No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos en varias indicaciones. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen estos signos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

Interacciones:

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes tratados con medicamentos conocidos por estar asociados a prolongación del PR (ej.carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos de clase I (bloqueantes de los canales de sodio: quinidina, lidocaína, propafenona).

Fármacos antiepilépticos: en ensayos de interacción lacosamida no afectó significativamente las concentraciones plasmáticas de carbamacepina y ácido valproico. Un análisis farmacocinético de población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos por ser inductores enzimáticos (carbamacepina, en varias dosis) disminuyó la exposición sistémica global a lacosamida un 25%.

Anticonceptivos orales: en un ensayo de interacción no hubo interacción clínicamente relevante entre lacosamida y los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel.

Otras: ensayos de interacción mostraron que lacosamida no tiene efecto sobre la farmacocinética de digoxina. No hubo interacción clínicamente relevante entre lacosamida y metformina.

Incompatibilidades:

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los siguientes diluyentes:

- solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/mL (0.9%)
- solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5%)
- solución para inyección Ringer lactato.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste del tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	medicamento					
	Lacosamida 200mg/20ml	**Fenobarbital** 200 mg/ml	**Fenitoína** 250mg/5ml	**Ácido valproico** 400 mg/4ml	**Levetiracetam** 500 mg/5ml	**Clonazepam** 1 mg/2ml
Precio unitario (PVL+IVA) €	27,58	0,59	0,35	2,9	1,79	0,02
Posología	200 mg/12h	Max 600 mg/d	18 mg/kg/d continuando 24h después con 5-7mg/kg/d en 3-4 tomas	20-30 mg/kg/d	500-1500 mg/12h	1-4 mg
Coste día	55,16	1,77	1,75	8,7-17,4	3,6 – 10,7	0,02 - 0,08
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		-53,4	-53,4	-46,5 – 37,8	-51,6 – 44,4	-55,1 - 55

*peso referencia 70 kg

9.- AREA DE CONCLUSIONES.

1. Se disponen de pocos ensayos comparativos de lacosamida y los pocos que tenemos están comparados con placebo.
2. En pacientes mal controlados es un fármaco que puede ser interesante para ampliar el arsenal terapéutico.
3. El perfil de seguridad parece mejor que en el resto de antiepilépticos clásicos con lo que podría ser una buena alternativa si se dispusiera de más estudios.
4. Respecto a su uso en el estatus epiléptico, que es una indicación no aprobada, también se dispone de poca información pero parece ser equivalente a las alternativas disponibles.

10. PROPUESTA DE LA COMISIÓN DE FARMACIA 30/11/2016

Se acepta restringido a su utilización por los especialistas de Neurología por mensaje a Farmacia, debido a que los estudios comparativos solo son con placebo. En estatus epiléptico el paciente deberá firmar el consentimiento informado por no ser indicación aceptada.

10.- BIBLIOGRAFÍA

[1] Ficha técnica Vimpat ®. Última modificación julio 2013
[2] Weston J, Shukralla A, McKay AJ et al. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 16; (6):CD008841

[3] Lacosamida en epilepsia. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes. Mayo 2012

[4]Lacosamida. Informe FDA. Mayo 2008 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022253s000_022254s000TOC.cfm

[5] Ben-Menachem E, Bilton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia. 2007;48(7):1308-1

[6] 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

[7] Halász P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures. Efficacy and safety results form a randomized controlled trial. SP755 Study group. Epilepsia. 2009;50(3):443-53

[8] Lacosamida. Informe para la comisión de Farmacia y terapéutica del Hospital de Cabueñes. Mayo 2012.

[9] Lacosamida. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid). Diciembre 2011

[10] Bachhuber A, Lasrich M, Halmer R et al. Comparison of antiepileptic approaches in treatment of benzodiazepine nonresponsive estatus epilepticus. CNS Neuroscience and therapeutics. 2016 (22):178-183

[11] Hofler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in estatus epilepticus. Epilepsia.2013;54(3):393-404

[12] Paquette V, Culley C, Greanya E et al. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review. Seizure. 2015;25: 1-17

[13] Epilepsies: diagnosis and management.NICE, Enero 2012. nice.org.uk/guidance/cg137

[14] Scottish Medicines Consortium. Lacosamide, 50mg, 100mg, 150mg and 200 mg tablets, 15mg/ml syrup and 10mg/ml solution for intravenous infusion (Vimpat®) No. (532/09). Enero 2009. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/lacosamide_Vimpat_FINAL_January_2009_for_website.pdf