LACOSAMIDA
En epilepsia

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 11/05/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lacosamida (LCM)
Indicación clínica solicitada:

- Crisis de inicio parcial secundariamente generalizadas en mayores de 16 años que precisen un fármaco adicional y no toleren la vía oral, o que ya estén en tratamiento con lacosamida
- Tratamiento del segunda línea del status epiléptico.

Autores / Revisores: Lucía Cortiñas Villazón, Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Martínez V, Sánchez T. Hospital clínico Universitario de Valladolid. Diciembre 2012[1]
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: S.Neurología
Justificación de la solicitud: No consta
Fecha recepción de la solicitud: 09/09/2011
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

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

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Lacosamida 10 mg/mL vial 20 mL	1	661374		25,51€

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[2].

4.1 Mecanismo de acción.

La lacosamida (R enantiómero de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida), es un aminoácido funcionalizado. El mecanismo exacto por el que ejerce su acción antiepiléptica aún no está establecido pero se ha visto que provoca un aumento selectivo de la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables. Además se une a la proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2 (CRMP-2), una fosfoproteína que es expresada principalmente en el

sistema nervioso y está involucrada en la diferencia neuronal y en el control del crecimiento axonal. La CRMP-2 está alterada en el cerebro de pacientes epilépticos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
- EMEA: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. 16 Julio 2008.
- FDA: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. 28 octubre 2008.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
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 veces al día, hasta 5 días.

4.4 Farmacocinética.
· Absorción: la biodisponibilidad de lacosamida 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. La lacosamida presenta farmacocinética cinética lineal, una semivida de eliminación de 13 horas y baja variablidad intra e interindividual. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada el AUC de lacosamida aumentó un 30% y un 60% en pacientes con insuficiencia renal grave o que requerían hemodiálisis. La lacosamida 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.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

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

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2008), en el que se describen 7 ensayos pivotales para la vía oral (vo) y 2 estudios retrospectivos de análisis de casos para la vía intravenosa (IV).
Para la vo se incluyen 3 ensayos primarios de eficacia doble ciego, controlados con placebo (SP667, SP754 y SP755) en 1294 sujetos adultos, el ensayo de apoyo SP607, y 3 ensayos en curso (SP615, SP756, y SP774) para evaluar la eficacia a largo plazo.

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 LCM en ensayos previos o que participación en otro ensayo en los 2 meses previos. Status 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 (eficacia EMEA). **Tipo de análisis**: Intención de tratar Pérdidas: 73 pacientes (17%) *Ben-Menachem et al*[3]. 86 pacientes (17.7%) *Halász et al*[4].						
***Resultados* Estudio SP667** *Ben-Menachem et al*[3].						
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 de 50%	41,1	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 (solo disponible el abstract Información obtenida de la EMEA)**						
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 de 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 a*[4]*l*						
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 de 50%	38,3	41,2	18,3	**200 mg** 9,2 **400 mg** 14,7	**200 mg** 11 **400 mg** 7	**200 mg** p=0,0735 **400 mg** p=0,0063

Para la solución de lacosamida intravenosa, hay dos ensayos fase 2/3 que incluyen un total de 199 pacientes como tratamiento complementario de crisis de inicio parcial. Estos estudios fueron diseñados para investigar la duración apropiada de la perfusión de lacosamida como sustitución a corto plazo de la vía oral y para obtener datos de seguridad de la formulación intravenosa.

Vía intravenosa					
Estudio	***Diseño***	***Tratamiento estudiado***			
Biton[5]	Multicéntrico, doble ciego, doble simulacion	LCM vo+Placebo iv (N=21) Placebo vo+LCM iv (N=39)	LCM 200-600 mg/día Durante 2 días	Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética	**Seguridad** Efectos adversos, examenes físicos y neurológicos, ECG, datos laboratorio, nº ataques
Krauss[6]	Multicéntrico, abierto	LMC iv adminsitrada en 10/15 y 30 min. De 2 a 5 días (N=160)	200-800 mg/Día	Seguridad, tolerabilidad	Efectos adversos, ECG, datos laboratorio, examenes físicos y neurológicos

Hay 3 estudios retrospectivos de análisis de casos con un total de 91 pacientes con status epiléptico refractario, que evalúan eficacia y seguridad de LCM por vía intravenosa (Koubeissi[7] et al, Kellinghaus[8] et al y Höfler[9] et al). El status epiléptico no es una indicación aprobada para LCM; sin embargo, es frecuente la solicitud del medicamento para esta indicación.

Vía intravenosa				
Estudio	***Diseño***	***Tratamiento estudiado***	***Sujetos***	***Variable primaria***
Koubeissi et al[7]	Unicéntrico	LCM 200-400 mg	4	Remisión SE
Kellinghaus et al[8]	Multicéntrico	LCM 50, 100 mg	39	Remisión SE
Höfler[9]	Multicéntrico	LCM 200-400 mg	48	Remisión SE

Los ensayos de Koubeissi et al, Kellinghaus et al y Höfler et al sugieren eficacia y seguridad de LCM. Sin embargo, se trata de pacientes con tratamiento previo con otros anticonvulsivantes y es difícil discernir la implicación de LCM en la remisión del status epiléptico. El status epiléptico se resuelve en un 49% tras la administración de LCM, en un plazo entre 2 y 48 horas.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En relación a la calidad interna, solamente podemos evaluarla para los estudios Ben-Menachem et al y Halász et al (vo), dado que son los únicos de los que disponemos el artículo completo. Ambos estudios alcanzan buena puntuación en la escala Jadad para ensayos de superioridad (0-5; buena calidad >2). Para los estudios de Koubeissi et al, Kellinghaus et al y Höfler et al (IV) esta escala no es aplicable por tratarse de estudios observacionales.

Los 3 estudios valorados para la vía oral han demostrado de forma estadísticamente significativa que LCM es eficaz, definido como un aumento de la respuesta al menos del 50% desde el estado basal hasta el de mantenimiento. La eficacia para dosis de LCM de 600mg/día fue similar la de 400mg/día. Sin embargo, el perfil de seguridad para dosis de 600mg/día es peor que para 400mg/día, considerándose el balance beneficio-riesgo para 600mg/día como negativo.

Para la vía oral, el placebo no es un comparador adecuado, lo que nos interesa es la comparación con el resto de tratamientos disponibles en el mercado para las crisis de inicio parciales. Los pacientes incluidos en los estudios son muy diferentes de los que nos encontramos en el entorno hospitalario, en donde se emplea LCM para casos refractarios difíciles de manejar. Por lo tanto los resultados no son difíciles de aplicar en el medio hospitalario.

Para la vía intravenosa, los estudios desarrollados se aproximan a la práctica habitual. Sin embargo, la calidad interna es desconocida dadas las condiciones inherentes al propio estudio: observacional, número reducido de pacientes.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-*London New Drugs 2008*[10]: Carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato y topiramato son los fármacos de elección en crisis parciales. Como fármacos de segunda línea: clobazam, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, y zonisamida. The NICE technology appraisal de nuevos fármacos para la epilepsia realizado en marzo de 2004 no establece un orden para el uso de estos fármacos y recomienda su uso en el manejo de la epilepsia en pacientes que no responden a ácido valproico o carbamazepina (tampoco incluye lacosamida puesto que no estaba comercializado). No se ha comparado lacosamida con ningún otro fármaco antiepiléptico, por lo que no se ha podido establecer su lugar en terapéutica basándose en ensayos comparativos o datos de tolerancia.
- *Scottish Medicines Consortium 2009*[11]: Está aprobado para uso restringido dentro del Sistema de Salud escocés como terapia complementaria en el tratamiento de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. La prporción de respondedores fue significativamente mayor con lacosamida que con placebo. Lacosamida está restringida a pacientes con epilepsia refractaria y el tratamiento lo debe iniciar un medico con experiencia en epilepsia.
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*[12] recomienda el uso de lacosamida como tratamiento concomitante en pacientes con crisis de inicio parcial refractarias que cumplan todos los siguientes criterios:

- Estén bajo el cuidado de un facultativo con experiencia en el tratamiento de epilepsia
- Estén recibiendo dos o más fármacos antiepilépticos y
- Aquellos en los que otros fármacos sean ineficaces o no sean apropiados.

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 SP754 los efectos adversos más frecuentes han sido trastornos del sistema nervioso y trastornos gastrointestinales; siendo los más frecuentes: mareos, dolor de cabeza, diplopía y nauseas.
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

Precauciones
-*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 durante el embarazo 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 malfromaciones 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 Lacosamida se excreta por la leche materna humana, aunque estudios en animales han mostrado que se excreta por la leche materna. Por ello, como medida de precaución debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lacosamida.
-*Ancianos* no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe un riesgo más elevado en estos pacientes de trastornos cardíacos. Debe tenerse en cuenta la

disminución en el aclaramiento renal y el aumento en los valores de AUC asociados con la edad.
-*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* pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario un ajuste de dosis. No se ha evaluado la farmacocinética de Lacosamida 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.

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.

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.

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 indoctores 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.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	medicamento					
	Vimpat Lacosamida®	Fenobarbital Luminal®		Ácido valproico	Levetiracetam Keppra®	Clonazepam Rivotril®
Precio unitario (PVL+IVA) *	25,51 €	0,33 €	1,83 €	2,99 €	12,99€	0,55€

Posología	200 mg 2v/día	Max.600 mg/día	Dosis máx. ataque: 1,5 g/día	400 mg/6 h	500-1000 mg/12 h	1 mg, repetir si necesario. D max.10 mg
Coste día	51€	0,99€	27,45€	11,96€	25,98-51,96€	0,55 -5,5 €
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la Lacosamida**		-50,01 €	-23,55 €	-39,04€	-25,02€-+0,96€	-50,45€--45,5€

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia
Lacosamida solamente ha demostrado un beneficio significativo frente a placebo por vía oral. No se ha estudiado frente a otros antiepilépticos con la misma indicación terapéutica, ni en monoterapia. Los datos de eficacia de lacosamida por vía intravenosa proceden solamente de series de casos de un total de 91 pacientes con status epiléptico, aunque en esta forma de la enfermedad no tiene indicación aprobada.
No hay suficientes evidencias científicas que ayuden a posicionar el fármaco frente a los antiepilépticos ya existentes, debiendo reservarse su uso como última línea para el rescate de pacientes no respondedores a medicamentos con más experiencia de uso.

Seguridad
En general es un fármaco bien tolerado. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo. Actualmente hay abiertos 3 ensayos clínicos para obtener datos a largo plazo de lacosamida por vía oral.

Coste
El coste del tratamiento con lacosamida intravenosa es, en general, superior a las alternativas incluidas en la Guía Farmacoterapéutica, aunque el coste de estas es variable según las dosis empleadas.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/5/2012 Fecha de notificación: 29/6/2012

"Decisión adoptada por la CFyT" : Incluir en la Guía farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

* Crisis de inicio parcial secundariamente generalizadas en mayores de 16 años que precisen un fármaco adicional y no toleren la vía oral, o que ya estén a tratamiento con lacosamida.
* Tratamiento de segunda línea del status epiléptico.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Lucía Cortiñas Villazón y Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Martínez V, Sanchez T. Lacosamida. Hospital clínico Universitario de Valladolid. Diciembre 2012
[2] Ficha técnica de Vimpat® disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000863/human_med_001139.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
[3] Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD.Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia. 2007 Jul;48(7):1308-1
[4] Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. SP755 Study Group. Epilepsia. 2009 Mar;50(3):443-53.
[5] Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Fountain NB, Vaiciene N, Rudd GD. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia. 2008 Mar;49(3):418-24.
[6] Krauss G, Ben-Menachem E, Mameniskiene R, Vaiciene-Magistris N, Brock M, Whitesides JG, Johnson ME. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. Epilepsia. 2010 Jun;51(6):951-7.
[7] Koubeissi, M Z; Mayor, C L; Estephan, B; Rashid, S; Azar, N J; Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. Acta Neurol Scand: 2011: 123:142-146.
[8] Kellinghaus, C; Berning, S; Immisch, I; Larch, J; Rosenow, F; Rossetti, A O; Tilz, C; Trinka, E; Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. Acta Neurol Scand: 2011: 123:137-141.
[9] Höfler, Julia; Unterberger, Iris; Dobesberger, Judith; Kuchukhidze, Giorgi; Walser, Gerald. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. Epilepsia. 2011: 52;10.
[10] Lacosamide for adjunctive treatment of partial onset seizures. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Noviembre 2008.
[11] Scottish Medicines Consortium. lacosamide, 50mg, 100mg,150mg and 200mg tablets, 15mg/ml syrup and 10mg/ml solution for intravenous infusion (Vimpat). No. (532/09). UCB Pharma Limited. 09 January 2009.
[12] Common Drug Review. CEDAC Final Recommendation. Lacosamide. April 25, 2011