



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-05564258-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-05564258-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LAMOCAS XR / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / COMPRIMIDOS 100, 200 mg; aprobado por Certificado N° 45.889.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada LAMOCAS XR / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / COMPRIMIDOS 100mg, 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-24006443-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-24006348-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.889, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-05564258-APN-DGA#ANMAT

F1b

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.03.22 11:44:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.22 11:45:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
LAMOCAS XR
LAMOTRIGINA 100 y 200 mg
Comprimidos de Liberación Extendida

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmulas

LAMOCAS XR, 100 mg:

Cada comprimido de liberación extendida contiene:

Lamotrigina 100,000 mg. Excipientes: lactosa 88,025 mg; povidona K-30 9,2 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K4 29,900 mg; estearato de magnesio 2,875 mg; copolímero del ácido metacrílico 3,981 mg; polisorbato 80 0,343 mg; talco 2,538 mg; bióxido de titanio 0,367 mg; óxido de hierro amarillo 0,144 mg; óxido de hierro rojo 0,037 mg; trietilcitrate 0,590 mg.

LAMOCAS XR, 200 mg:

Cada comprimido de liberación extendida contiene:

Lamotrigina 200,000 mg. Excipientes: lactosa 176,050 mg; povidona K-30 18,400 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K4 59,800 mg; estearato de magnesio 5,750 mg; copolímero del ácido metacrílico 7,962 mg; polisorbato 80 0,686 mg; talco 5,076 mg; bióxido de titanio 0,734 mg; óxido de hierro amarillo 0,288 mg; óxido de hierro rojo 0,074 mg; Trietilcitrate 1,180 mg.

ADVERTENCIAS: SEVERAS ERUPCIONES CUTÁNEAS

La Lamotrigina de liberación prolongada puede causar severas erupciones que requieran hospitalización y suspensión del tratamiento. La incidencia de estas erupciones, que incluyen el síndrome de Stevens Johnson, es aproximadamente 0.8% (8 por 1.000) en pacientes pediátricos (2 a 16 años de edad) que reciben la Lamotrigina de liberación inmediata como terapia adyuvante para epilepsia y 0,3% (3 por 1.000) en adultos bajo terapia adyuvante para epilepsia. En una cohorte de 1.983 pacientes pediátricos (2 a 16 años) con epilepsia seguidos prospectivamente y medicados con la Lamotrigina de liberación inmediata, hubo una muerte relacionada con la erupción cutánea. La Lamotrigina de liberación prolongada no está aprobada para pacientes con menos de 13 años de edad.

En la experiencia post marketing mundial, raros casos de necrólisis epidérmica tóxica y/o muerte relacionada con erupciones han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos pero el número es demasiado escaso para permitir una estimación precisa de la tasa.

El riesgo de erupción sería causada por el tratamiento con Lamotrigina de liberación prolongada no parece diferir del que se observa con la formulación de liberación inmediata. Sin embargo, la experiencia relativamente limitada en el tratamiento con Lamotrigina de liberación prolongada dificulta caracterizar la frecuencia y el riesgo de erupciones severas causadas por esta formulación.

Fuera de la edad, no existen aún otros factores identificados para predecir el riesgo de ocurrencia o la severidad de la erupción causada por Lamotrigina de liberación prolongada. Existen sugerencias que deben ser aún probadas, de que el riesgo de la erupción puede ser incrementado por la coadministración de Lamotrigina de liberación prolongada con valproato (incluye ácido valproico y divalproex sódico), exceder la dosis inicial recomendada de Lamotrigina de liberación prolongada, o al exceder la progresión de dosis recomendada para dicha droga.

Sin embargo, han ocurrido casos en ausencia de estos factores.

Casi todos los casos de erupciones con riesgo de vida causadas por la Lamotrigina de liberación inmediata han ocurrido dentro de las 2 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. Sin embargo, casos aislados han ocurrido después del tratamiento prolongado (ej. 6 meses). Por consiguiente, no se puede confiar en la duración de la terapia como un medio para predecir el riesgo potencial que conlleva la primera aparición de una erupción.

Aunque erupciones benignas también son causadas por la Lamotrigina de liberación prolongada, no es posible predecir confiablemente qué erupciones han de ser serias o con riesgo de vida. Así, la Lamotrigina de liberación prolongada debería ser discontinuada ordinariamente ante el primer signo de erupción, a menos que la misma esté claramente no relacionada con la droga. La discontinuación del tratamiento puede no prevenir que una erupción se transforme en riesgosa para la vida o permanentemente limitante o desfigurante [Ver Advertencias y Precauciones].

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Se desconoce/n el/los mecanismos/s preciso/s mediante el/los cual/es la lamotrigina ejerce su acción anticonvulsivante. En modelos de animales diseñados para detectar la actividad anticonvulsivante, la lamotrigina fue efectiva en evitar la proliferación de las convulsiones en los análisis de electroshock (MES) y pentilene-tetrazol (scMet) máximos, y en evitar las convulsiones en los análisis evocados visuales y eléctricamente después de la descarga (EEAD) para la actividad antiepiléptica. La Lamotrigina también mostró propiedades inhibitorias en el modelo de actividad inducida en ratas tanto durante el desarrollo de la actividad inducida como en el estado completamente inducido. Sin embargo, se desconoce la importancia de estos modelos para la epilepsia humana.

Un mecanismo de acción propuesto de la lamotrigina, cuya relevancia debe establecerse en los seres humanos, involucra un efecto sobre los canales de sodio. Estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que la lamotrigina inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, estabilizando de esta manera las membranas neuronales y por consiguiente modulando la liberación del transmisor presináptico de los aminoácidos excitatorios (por ejemplo, glutamato y aspartato).

Si bien la importancia para el uso humano se desconoce, los siguientes datos caracterizan el desempeño de la lamotrigina en los ensayos de unión al receptor. La Lamotrigina tuvo un débil efecto inhibitorio sobre el receptor serotonina 5-HT₃ (IC₅₀ = 18 µM). No exhibe unión de alta afinidad (IC₅₀>100 µM) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosina A1 y A2; adrenérgicos α1, α2, y β; dopamina D₁ y D₂; ácido γ-aminobutírico (GABA) A y B; histamina H1; opioide kappa; acetilcolina muscarínicos; y serotonina 5-HT₂. Los estudios no han logrado detectar un efecto de la lamotrigina sobre los canales de calcio sensibles a la dihidropiridina. Tuvo un débil efecto con los receptores opioides sigma (IC₅₀ = 145 µM). La Lamotrigina no exhibió la recaptación de norepinefrina, dopamina, o serotonina, (IC₅₀>200 µM) cuando se analizó en sinaptosomas de rata y/o plaquetas humanas *in vitro*.

Efecto de la Lamotrigina sobre la Actividad Mediada por el Receptor N-Metil d-Aspartato: Lamotrigina no inhibió despolarizaciones inducidas por N-metil d-aspartato (NMDA) en cortes corticales en ratas o formación de GMP cíclica inducida por NMDA en el cerebelo de rata inmadura, ni la lamotrigina desplazó los componentes que son ligandos competitivos o no competitivos en este complejo del receptor de glutamato

(CNQX, CGS, TCHP). IC₅₀ para los efectos de la lamotrigina sobre las corrientes inducidas por NMDA (en presencia de 3 µM de glicina) en neuronas del hipocampo cultivadas excedió 100 µM.

Farmacodinamia

Metabolismo del Folato: *In vitro*, la lamotrigina inhibió la dihidrofolato reductasa, la enzima que cataliza la reducción de dihidrofolato al tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima puede interferir con la biosíntesis de los ácidos nucleicos y proteínas. Cuando se administraron dosis orales diarias de lamotrigina a ratas preñadas durante la organogénesis, se redujeron las concentraciones fetales, placentarias y maternas del folato. Las concentraciones significativamente reducidas del folato están asociadas con la teratogénesis. Las concentraciones de folato también se redujeron en ratas macho administradas con dosis orales repetidas de lamotrigina. Las concentraciones reducidas regresaron parcialmente a la normalidad cuando se suplementó con ácido fólico.

Efecto electrofisiológico cardíaco de Lamotrigina

Los estudios "*in vitro*" muestran que la lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase 1B a concentraciones terapéuticamente relevantes. Inhibe los canales de sodio cardíacos humanos con una cinética de inicio y compensación rápidos y una fuerte dependencia del voltaje, consistente con otros agentes antiarrítmicos clase 1B.

Lamotrigina no enlenteció la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) en individuos sanos en un estudio riguroso del QT; sin embargo, podría enlentecer la conducción ventricular e incrementar el riesgo de pro-arritmia en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o isquemia miocárdica. Las frecuencias cardíacas elevadas podrían también incrementar el riesgo de enlentecer la conducción ventricular con Lamotrigina.

Acumulación en los Riñones: la lamotrigina se acumuló en el riñón de la rata macho, causando nefrosis progresiva crónica, necrosis y mineralización. Estos hallazgos se atribuyen a α-2 microglobulina, una proteína específica de la especie y del sexo que no ha sido detectada en seres humanos u otras especies animales.

Unión a la Melanina: Lamotrigina se une a los tejidos que contienen melanina, por ejemplo, en el ojo y en la piel pigmentada. Se ha encontrado en el tracto uveal hasta 52 semanas después de una dosis única en roedores.

Cardiovascular: En perros, lamotrigina se metaboliza de manera extensiva a un metabolito 2-N-metilo. Este metabolito causa prolongaciones dependientes de la dosis del intervalo PR, ampliando el complejo QRS, y, con dosis mayores, un bloqueo

completo de la conducción AV. No se anticipan efectos cardiovasculares similares en los seres humanos porque sólo se han encontrado trazas del metabolito 2-N-metilo (<0,6% de la dosis de lamotrigina) en la orina humana]. Sin embargo, es concebible que las concentraciones plasmáticas de este metabolito podrían aumentarse en pacientes con una reducción de la capacidad a lamotrigina glucurónido (por ejemplo, en pacientes con enfermedad hepática).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

LAMOCAS XR está indicado como terapia adyuvante para las convulsiones primarias generalizadas tónico-clónicas y para convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de ≥ 13 años de edad.

LAMOCAX XR también está indicado en la conversión a monoterapia en pacientes de 13 años de edad con convulsiones de inicio parcial en tratamiento con un único fármaco antiepiléptico.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 13 años no ha sido establecida.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Lamotrigina se absorbe después de la administración oral con insignificante metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad de la lamotrigina no está afectada por los alimentos.

Las concentraciones mínimas estables para la lamotrigina de liberación prolongada son similares o superiores que las de la lamotrigina de liberación inmediata dependiendo de la AED concomitante. Se observa una reducción media en la C_{max} de lamotrigina entre el 11% y el 29% para lamotrigina liberación prolongada en comparación con la lamotrigina de liberación inmediata causando una disminución en la fluctuación de máximo a mínimo en las concentraciones séricas de lamotrigina. Sin embargo, en algunos sujetos que recibieron AEDs inductoras de enzimas, se observa una reducción en la C_{max} del 44% al 77%. El grado de fluctuación se redujo alrededor del 17% en pacientes que tomaban AEDs inductoras de enzimas, 34% en pacientes que tomaban VPA, y 37% en pacientes que tomaban otras AEDs distintas a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, o VPA. Los regímenes de lamotrigina liberación prolongada y lamotrigina de liberación inmediata son similares con respecto al área bajo la curva (AUC) para pacientes con otras AEDs diferentes a aquellas conocidas por inducir el metabolismo de lamotrigina. La disponibilidad relativa

de la lamotrigina de liberación prolongada es aproximadamente un 21% inferior que la lamotrigina de liberación inmediata en sujetos que recibieron AEDs inductoras de enzimas. Sin embargo, en algunos sujetos en este grupo puede observarse una reducción en la exposición de hasta el 70% cuando se cambiaron a lamotrigina liberación prolongada. Por lo tanto, se puede requerir que se ajusten las dosis en algunos sujetos en base a la respuesta terapéutica.

Unión a las proteínas: Los datos de los estudios *in vitro* indican que la lamotrigina se une aproximadamente en un 55% a las proteínas plasmáticas humanas con concentraciones plasmáticas de lamotrigina de 1 a 10 mcg/mL (10 mcg/mL es 4 a 6 veces la concentración plasmática mínima observada en ensayos de eficacia controlados). Debido a que la lamotrigina no tiene gran afinidad con las proteínas plasmáticas, no son probables las interacciones clínicamente significativas con otras drogas mediante la competencia de lugares de unión a las proteínas. La unión de lamotrigina a las proteínas plasmáticas no cambió en presencia de las concentraciones terapéuticas de fenitoína, fenobarbital, o valproato. Lamotrigina no desplazó a otras AEDs (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) de los lugares de unión a las proteínas.

Metabolismo: Lamotrigina se metaboliza predominantemente mediante la conjugación del ácido glucurónico; el metabolito principal es un conjugado inactivo 2-N-glucurónido. Después de la administración oral de 240 mg de ¹⁴C-lamotrigina (15 µCi) a 6 voluntarios sanos, el 94% se recuperó en la orina y el 2% se recuperó en las heces. La radioactividad en la orina consistió en lamotrigina inalterada (10%), el 2-N-glucurónido (76%), un 5-N-glucurónido (10%), un metabolito 2-N-metilo (0,14%), y otros metabolitos menores no identificados (4%).

Inducción de enzimas: Los efectos de la lamotrigina sobre la inducción de las familias específicas de isoenzimas oxidasa de función mixtas no han sido sistemáticamente evaluados.

Después de múltiples administraciones (150 mg dos veces por día) a voluntarios normales que no tomaban otros medicamentos, la lamotrigina indujo su propio metabolismo, causando una disminución del 25% en $t_{1/2}$ y un aumento del 37% en Cl/F en estado estable en comparación con los valores obtenidos en los mismos voluntarios después de una dosis única. La evidencia reunida de otras fuentes sugiere que la autoinducción de la lamotrigina puede no ocurrir cuando lamotrigina se administra como terapia adyuvante en pacientes que reciben drogas inductoras de enzimas tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como rifampicina que inducen la glucuronidación de lamotrigina [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Ancianos: La farmacocinética de lamotrigina después de una dosis única de 150 mg de lamotrigina de liberación inmediata fue evaluada en 12 voluntarios ancianos entre 65 y 76 años de edad (*clearance* medio de creatinina: 61 mL/min, rango: 33 a 108 mL/min). La vida media promedio de lamotrigina en estos sujetos fue de 31,2 horas (rango: 24,5 a 43,4 horas), y el *clearance* medio fue 0,40 mL/min/kg (rango: 0,26 a 0,48 mL/min/kg).

Raza: El *clearance* oral aparente de lamotrigina fue un 25% inferior en no caucásicos que en caucásicos.

Pacientes pediátricos: la Seguridad y eficacia de **LAMOCAS XR** para su uso en pacientes menores de 13 años de edad no han sido establecidas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

LAMOCAS XR comprimidos de liberación extendida se administra una vez por día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben ser tragados enteros, no deben masticarse, triturarse ni dividirse.

Consideraciones Generales de la Dosificación

Rash: existen sugerencias, aun no probadas, de que el riesgo de rash severo, potencialmente con riesgo de vida puede aumentarse por (1) la coadministración de lamotrigina con valproato, (2) excederse en la dosis inicial recomendada de lamotrigina, o (3) excederse en el incremento escalonado recomendado de la dosis para lamotrigina. Sin embargo, han ocurrido casos en la ausencia de estos factores. Por lo tanto, es importante que las recomendaciones de dosificación se sigan cuidadosamente.

El riesgo de rash no serio puede aumentarse cuando se excede la dosis inicial recomendada y/o el índice de incremento escalonado de la dosis de lamotrigina y en pacientes con antecedentes de alergia o rash con otras AEDs.

Se recomienda que **LAMOCAS XR** no se reinicie en pacientes que discontinuaron debido a rash asociado con el tratamiento previo con lamotrigina, a menos que los potenciales beneficios superen claramente los riesgos. Si se toma la decisión de volver a administrar a un paciente que ha discontinuado **LAMOCAS XR** se debe evaluar la necesidad de recomenzar con las recomendaciones de la dosificación inicial. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo desde la dosis previa, mayor consideración debe tenerse en cuenta para recomenzar con las recomendaciones de dosificación inicial. Si un paciente ha discontinuado lamotrigina por un período de más de 5 vidas medias, se

recomienda seguir las recomendaciones y lineamientos de la dosificación inicial. La vida media de lamotrigina está afectada por otros medicamentos concomitantes.

Lamotrigina agregada a drogas conocidas por inducir o inhibir la glucuronidación: otras drogas que las enumeradas en la sección de Farmacocinética no han sido sistemáticamente evaluadas en combinación con lamotrigina. Debido a que lamotrigina se metaboliza predominantemente mediante la conjugación del ácido glucurónico, las drogas que se conocen que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar el *clearance* aparente de la lamotrigina y las dosis de lamotrigina pueden requerir un ajuste en base a la respuesta clínica.

Niveles Plasmáticos Blanco: No se ha establecido un rango de concentración plasmática terapéutica para la lamotrigina. La dosificación de **LAMOCAS XR** debe basarse en la respuesta terapéutica.

Mujeres que Toman Anticonceptivos Orales que Contienen Estrógeno: *Comienzo de LAMOCAS XR en mujeres que toman anticonceptivos orales que contienen estrógeno:* aunque se ha demostrado que los anticonceptivos orales que contiene estrógeno aumentan el *clearance* de lamotrigina [ver *Farmacocinética*], no se requieren ajustes de los lineamientos recomendados del incremento escalonado de la dosis para lamotrigina únicamente en base a los anticonceptivos orales que contienen estrógeno. Por lo tanto, el incremento escalonado de la dosis debe seguir los lineamientos recomendados para el inicio de la terapia adyuvante con lamotrigina en base a las AED concomitantes u otros medicamentos concomitantes. Ver a continuación para los ajustes de las dosis de mantenimiento de **LAMOCAS XR** en mujeres que toman anticonceptivos orales que contienen estrógeno.

Ajustes a la Dosis de Mantenimiento de LAMOCAS XR en Mujeres que Toman Anticonceptivos Orales que Contienen Estrógeno:

(1) *Que toman Anticonceptivos Orales que Contienen Estrógeno:* Para mujeres que no toman carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como la rifampicina que inducen la glucuronidación de la lamotrigina [ver *Interacciones Medicamentosas (7)*], la dosis de mantenimiento de **LAMOCAS XR** en la mayoría de los casos requerirá ser aumentada, hasta el doble sobre la dosis de mantenimiento blanco recomendada, con el fin de mantener un nivel plasmático consistente de lamotrigina.

(2) *Que comienzan a tomar Anticonceptivos Orales que contienen Estrógenos:* En mujeres que toman una dosis estable de **LAMOCAS XR** y que no toman carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como rifampicina que inducen la glucurodinación de lamotrigina, la dosis de mantenimiento

en la mayoría de los casos requerirá ser aumentada hasta el doble para mantener un nivel plasmático consistente de lamotrigina. Los aumentos de la dosis deben comenzar al mismo tiempo que se comienza con el anticonceptivo oral y continuar, en base a la respuesta clínica, no más rápidamente que de 50 a 100 mg/día cada semana. Los aumentos de la dosis no deben exceder el índice recomendado (ver Tabla 1) a menos que los niveles plasmáticos de lamotrigina o la respuesta clínica respalde aumentos mayores. Los aumentos transitorios graduales en los niveles plasmáticos de lamotrigina pueden ocurrir durante la semana de la preparación hormonal inactiva (semana "sin píldora"), y estos aumentos serán superiores si los incrementos de la dosis se hacen en los días anteriores a, o durante, la semana de preparación hormonal inactiva. El aumento de los niveles plasmáticos de lamotrigina podría provocar reacciones adversas adicionales, tales como mareos, ataxia, y diplopía. Si las reacciones adversas atribuibles a **LAMOCAS XR** ocurren de manera consistente durante la semana "sin píldora", pueden ser necesarios ajustes de la dosis para la dosis de mantenimiento general. No se recomiendan los ajustes de la dosis limitados a la semana sin píldora. Para las mujeres que toman **LAMOCAS XR** además de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como rifampicina que inducen la glucuronidación de lamotrigina, no es necesario un ajuste de la dosis de **LAMOCAS XR**.

(3) *Que discontinúan los Anticonceptivos Orales que Contienen Estrógenos:* Para las mujeres que no toman carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como rifampicina que inducen la glucuronidación de lamotrigina la dosis de mantenimiento de **LAMOCAS XR** necesitará en la mayoría de los casos ser reducida hasta en un 50% para mantener un nivel plasmático consistente de lamotrigina. La disminución de la dosis de **LAMOCAS XR** no debería exceder el 25% de la dosis diaria total por semana por un período de 2 semanas, a menos que la respuesta clínica o los niveles plasmáticos de lamotrigina indiquen lo contrario. Para las mujeres que toman **LAMOCAS XR** además de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como rifampicina que inducen la glucuronidación de lamotrigina, no es necesario un ajuste de la dosis de **LAMOCAS XR**.

Preparaciones Anticonceptivas Hormonales Femeninas y Otras o Terapia de Reemplazo Hormonal: El efecto de otras preparaciones anticonceptivas hormonales o terapia de reemplazo hormonal sobre la farmacocinética de lamotrigina no ha sido sistemáticamente evaluado. Se ha informado que el etinilestradiol, no progestágenos, aumentó el *clearance* de lamotrigina hasta el doble, y las píldoras de progestágeno solamente no tuvieron efecto sobre los niveles plasmáticos de lamotrigina. Por lo tanto,

los ajustes a la dosificación de **LAMOCAS XR** en presencia de progestágenos solos probablemente no serán necesarios.

Pacientes con Deterioro Hepático: La experiencia en pacientes con deterioro hepático es limitada. En base a un estudio de farmacocinética llevado a cabo en 24 pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo, se pueden realizar las siguientes recomendaciones generales. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve. La dosis inicial, de incremento escalonado y de mantenimiento deben por lo general reducirse en aproximadamente un 25% en pacientes con deterioro hepático moderado y severo sin ascitis y en un 50% en pacientes con deterioro hepático severo con ascitis. Las dosis de incremento escalonado y de mantenimiento pueden ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.

Pacientes con Deterioro Renal: Las dosis iniciales de **LAMOCAS XR** deben basarse en los medicamentos concomitantes del paciente (ver Tabla 1); la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para los pacientes con deterioro renal significativo. Pocos pacientes con deterioro renal severo han sido evaluados durante el tratamiento crónico con lamotrigina de liberación inmediata. Debido a que no existe experiencia adecuada en esta población, **LAMOCAS XR** debe usarse con precaución en estos pacientes.

Estrategia de Discontinuación: Para pacientes que recibieron **LAMOCAS XR** en combinación con otras AEDs, se debe reconsiderar una re-evaluación de todas las AEDs en el régimen si se observa un cambio en el control de las convulsiones o una aparición o empeoramiento de reacciones adversas.

Si se decide discontinuar con la terapia con **LAMOCAS XR** se recomienda una reducción gradual de la dosis durante al menos 2 semanas (aproximadamente 50% por semana) a menos que por temas de seguridad se requiera una interrupción más rápida [ver *Advertencias y Precauciones*].

La discontinuación de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras drogas tales como rifampicina que inducen la glucuronidación de lamotrigina debería prolongar la vida media de lamotrigina; la discontinuación de valproato debería acortar la vida media de lamotrigina.

Convulsiones de Inicio Parcial y tónico clónicas primarias generalizadas

Esta sección ofrece recomendaciones de dosificación para pacientes de ≥ 13 años de edad. Las recomendaciones de dosificación específicas se proporcionan dependiendo de las AED concomitantes u otros medicamentos concomitantes.

Tabla 1. Régimen de incremento escalonado para lamotrigina de liberación prolongada en pacientes de ≥ 13 Años de Edad

	Para Pacientes que TOMAN Valproato*	Para Pacientes que NO TOMAN Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona [†] o Valproato*	Para Pacientes que TOMAN Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona [†] y NO TOMAN Valproato*
Semanas 1 y 2	25 mg día cada día por medio	25 mg por día	50 mg por día
Semanas 3 y 4	25 mg por día	50 mg por día	100 mg por día
Semanas 5	50 mg por día	100 mg por día	200 mg por día
Semana 6	100 mg por día	150 mg por día	300 mg por día
Semana 7	150 mg por día	200 mg por día	400 mg por día
Rango de mantenimiento (Semana 8 y en adelante)	200 a 250 mg por día [‡]	300 a 400 mg por día [‡]	400 a 600 mg por día [‡]

* Se ha demostrado que valproato inhibe la glucuronidación y disminuye el *clearance* aparente de lamotrigina [ver *Interacciones Medicamentosas, Farmacocinética*].

[†] Estas drogas inducen la glucuronidación de lamotrigina e incrementa el *clearance* [ver *Interacciones Medicamentosas, Farmacocinética*]. Otras drogas que tienen efectos similares incluyen los anticonceptivos orales que contienen estrógenos [ver *Interacciones Medicamentosas, Farmacocinética*]. Las recomendaciones de dosificación para los anticonceptivos orales pueden hallarse en Consideraciones Generales de Dosificación [ver *Posología y Forma de Administración*]. Los pacientes en tratamiento con rifampicina, u otras drogas que inducen la glucuronidación de la lamotrigina e incrementa el *clearance*, deben seguir el mismo régimen de titulación/mantenimiento que el usado con anticonvulsivos que tienen este efecto.

[‡] Los aumentos de la dosis en la semana 8 o después no deben exceder los 100 mg diarios con intervalos semanales.

Conversión de terapia adyuvante a monoterapia

El objetivo del régimen de transición es intentar mantener el control de las convulsiones y al mismo tiempo mitigar el riesgo de erupción cutánea grave asociada con la titulación rápida de LAMOCAS XR.

Para evitar un mayor riesgo de erupción cutánea, el rango de dosis de mantenimiento recomendado de LAMOCAS XR como monoterapia es de 250 a 300 mg administrados una vez al día.

No se debe exceder la dosis inicial recomendada y los aumentos de dosis posteriores de LAMOCAS XR.

Conversión de terapia complementaria con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona a monoterapia con LAMOCAS XR.

Después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de LAMOCAS XR siguiendo las pautas de la Tabla 1, el FAE inductor de enzimas concomitante debe retirarse en disminuciones del 20 % cada semana durante un período de 4 semanas. Dos semanas después de completar la retirada del FAE inductor de enzimas, la dosis de LAMOCAS XR puede reducirse a no más de 100 mg/día cada semana para alcanzar el rango de dosis de mantenimiento en monoterapia de 250 a 300 mg/día.

El régimen para la retirada del FAE concomitante se basa en la experiencia adquirida en el ensayo clínico controlado en monoterapia con lamotrigina de liberación inmediata.

Conversión de terapia complementaria con valproato a monoterapia con LAMOCAS XR.

El régimen de conversión implica los 4 pasos descriptos en la Tabla 2.

Tabla 2. Conversión de terapia complementaria con valproato a monoterapia con LAMOCAS XR en pacientes de 13 años y mayores con epilepsia.

	LAMOCAS XR	Valproato
Paso 1	Consiga una dosis de 150 mg/día según las pautas de la Tabla 1.	Mantener la dosis estable establecida.
Paso 2	Mantener a 150 mg/día.	Disminuir la dosis mediante disminuciones no mayores de 500 mg/día/semana a 500 mg/día y luego mantener durante 1 semana.
Paso 3	Aumentar a 200 mg/día.	Simultáneamente disminuir a 250 mg/día y mantener durante 1 semana.
Paso 4	Aumentar a 250 o 300 mg/día.	Discontinuar.

Conversión de terapia complementaria con fármacos antiepilépticos diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato a monoterapia con LAMOCAS XR.

Después de alcanzar una dosis de 250 a 300 mg/día de LAMOCAS XR siguiendo las pautas de la Tabla 1, el FAE concomitante debe retirarse en disminuciones del 20 % cada semana durante un período de 4 semanas. No es necesario ajustar la dosis de monoterapia de LAMOCAS XR.

Conversión de Comprimidos de Lamotrigina Liberación Inmediata a Lamotrigina Liberación Extendida

Los pacientes pueden convertirse directamente de lamotrigina de liberación inmediata a lamotrigina liberación extendida. La dosis inicial de lamotrigina liberación extendida debe coincidir con la dosis diaria total de lamotrigina de liberación inmediata. Sin embargo, algunos sujetos con tratamiento con agentes concomitantes inductores de enzimas pueden tener niveles plasmáticos menores de lamotrigina en la conversión y deben ser monitoreados [*ver Farmacocinética*].

Después de la conversión a lamotrigina liberación extendida, todos los pacientes (pero especialmente aquellos en tratamiento con AED inductora de enzimas) deben monitorearse cuidadosamente para el control de las convulsiones. Dependiendo de la respuesta terapéutica después de la conversión, la dosis diaria total puede necesitar ajustarse dentro de las instrucciones de dosificación recomendadas (Tabla 1).

CONTRAINDICACIONES

LAMOCAS XR está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a la droga o a sus ingredientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Rashs Dérmicos Serios [*ver Advertencia en Recuadro*]

El riesgo de rash serio causado por el tratamiento con **LAMOCAS XR** no se espera que difiera del causado por la formulación de liberación inmediata de lamotrigina [*ver Advertencia en Recuadro*].

Población Pediátrica: La incidencia de rash serio asociado con la hospitalización y la discontinuación de la formulación de liberación inmediata de lamotrigina en una cohorte de seguimiento prospectivo de pacientes pediátricos (de 2 a 16 años de edad) con epilepsia que recibieron terapia adyuvante con lamotrigina de liberación inmediata fue de aproximadamente el 0,8% (16 de 1.983). Cuando 14 de estos casos fueron revisados por expertos dermatólogos, hubo un considerable desacuerdo en cuanto a su correcta clasificación. Para ilustrar, un dermatólogo consideró que ninguno de los casos fue síndrome de Stevens-Johnson; otro asignó 7 de los 14 a este diagnóstico. Hubo una muerte relacionada con el rash en esta cohorte de 1.983 pacientes. Adicionalmente, hubo pocos casos de necrólisis epidérmica tóxica con o sin secuela permanente y/o muerte en la experiencia posterior a la comercialización en EE.UU. y en el exterior.

Existe evidencia de que la inclusión de valproato en un régimen multidroga aumenta el riesgo de rash serio, potencialmente con riesgo de vida en pacientes pediátricos. En

pacientes pediátricos que tomaban valproato concomitantemente, el 1,2% (6 de 482) experimentó rash serio en comparación con el 0,6% (6 de 952) de los pacientes que no tomaban valproato.

LAMOCAS XR no está aprobada para pacientes menores de 13 años de edad.

Población Adulta: el rash serio asociado con hospitalización y discontinuación de la formulación de liberación inmediata de lamotrigina ocurrió en el 0,3% (11 de 3.348) de los pacientes adultos que recibieron la formulación de liberación inmediata en ensayos clínicos de epilepsia antes de la comercialización. En la experiencia mundial posterior a la comercialización, se han informado pocos casos de muerte relacionada con rash, pero sus cifras son demasiado bajas para permitir un cálculo preciso del índice.

Entre los rashes que condujeron a la hospitalización se encontraron el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, y un rash asociado con un número variable de las siguientes manifestaciones sistémicas: fiebre, linfadenopatía, inflamación facial, y anormalidades hematológicas y hepatológicas.

Existe evidencia de que la inclusión de valproato en un régimen multidroga aumenta el riesgo de rash serio, potencialmente con riesgo de vida en adultos. Específicamente, de los 584 pacientes administrados con la formulación de liberación inmediata de lamotrigina con valproato en ensayos clínicos de epilepsia, 6 (1%) fueron hospitalizados en relación con el rash; por el contrario, 4 (0,16%) de los 2.398 pacientes y voluntarios del ensayo clínico administrados con la formulación de liberación inmediata de lamotrigina en ausencia de valproato fueron hospitalizados.

Pacientes con Antecedentes de Alergia o Rash con Otras AEDs: El riesgo de rash no serio puede aumentar cuando la dosis inicial recomendada y/o el índice de la dosis de incremento escalonado de **LAMOCAS XR** se excede y en pacientes con antecedentes de alergia o rash con otras AEDs.

Reacciones de Hipersensibilidad

También ocurrieron reacciones de hipersensibilidad, algunas fatales o con riesgo de vida, alguna de estas reacciones ha incluido características clínicas de insuficiencia/disfunción multiorgánica incluyendo anormalidades hepáticas y evidencia de coagulación intravascular diseminada. Es importante observar que las primeras manifestaciones de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía) pueden presentarse, aunque el rash no sea evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser inmediatamente evaluado. **LAMOCAS XR** debe discontinuarse si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Antes del inicio del tratamiento con LAMOCAS XR, se debe instruir al paciente que un rash u otros signos y síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía) puede anunciar un evento médico serio y que el paciente debe informar cualquier acontecimiento de este tipo al médico de inmediato.

Insuficiencia Multiorgánica Aguda

La insuficiencia multiorgánica, que en algunos casos ha sido fatal o irreversible, ha sido observada en pacientes que recibieron la formulación de liberación inmediata de lamotrigina. Las muertes asociadas con la insuficiencia multiorgánica y diversos grados de insuficiencia hepática se han informado en 2 de 3.796 pacientes adultos y 4 de 2.435 pacientes pediátricos que recibieron la formulación de liberación inmediata de lamotrigina en ensayos clínicos de epilepsia. Raramente han sido comunicadas muertes por insuficiencia multiorgánica en pedidos compasivos y uso post-comercialización. La mayoría de estas muertes ocurrieron en asociación con otros eventos médicos serios, incluyendo estado epiléptico y sepsis fulminante y hantavirus, dificultando la identificación de la causa inicial.

Adicionalmente, 3 pacientes (una mujer de 45 años y un niño de 3,5 años y una niña de 11 años) desarrollaron disfunción multiorgánica y coagulación intravascular diseminada 9 a 14 días después de que la formulación de liberación inmediata de lamotrigina fuera agregada a sus regímenes de AED. También se presentaron rash y aumento de transaminasas en todos los pacientes y rabdomiólisis fue observada en 2 pacientes. Ambos pacientes pediátricos estuvieron recibiendo terapia concomitante con valproato, mientras que el paciente adulto estuvo siendo tratado con carbamazepina y clonazepam. Posteriormente todos los pacientes se recuperaron con cuidados de apoyo después de discontinuar el tratamiento con la formulación de liberación inmediata de lamotrigina.

Discrasia Sanguínea

Hubo informes de discrasia sanguínea con la formulación de liberación inmediata de lamotrigina que puede o no estar asociada con el síndrome de hipersensibilidad. Estos incluyeron neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, y con poca frecuencia, anemia aplásica y aplasia pura de células rojas.

Pensamiento y Comportamiento Suicida

Las drogas antiepilépticas (AEDs), incluyendo lamotrigina, aumentan el riesgo de pensamiento o comportamiento suicida en pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier

indicación deben ser monitoreados por aparición o empeoramiento de la depresión, pensamiento o comportamiento suicida, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos con control de placebo (monoterapia o terapia adyuvante) de 11 AEDs diferentes mostraron que los pacientes randomizados a 1 de las AEDs tuvieron aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%:1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con pacientes randomizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración promedio de tratamiento de 12 semanas, la incidencia estimada de pensamiento o comportamiento suicida entre los 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente 1 caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo 4 suicidios en los pacientes tratados con la droga en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número de eventos es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto de la droga con relación al suicidio.

El aumento del riesgo de pensamiento o comportamiento suicida con AEDs fue observado tan pronto como 1 semana después del comienzo del tratamiento con AEDs y persistió durante la duración del tratamiento evaluado.

Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamiento o comportamiento suicida más allá de las 24 semanas no pudo evaluarse.

El riesgo de pensamiento o comportamiento suicida fue por lo general consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con AEDs de diferentes mecanismos de acción y entre un rango de indicaciones sugiere que el riesgo corresponde a todas las AEDs usadas para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 3 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todas las AEDs evaluadas.

Tabla 3. Riesgo por Indicación para Drogas Antiepilépticas en Análisis Agrupados

Indicación	Pacientes Tratados Con Placebo Con Eventos Cada 1.000 Pacientes	Pacientes Tratados Con Drogas Con Eventos Cada 1.000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de los Eventos en Pacientes Tratados Con Drogas/	Diferencia de Riesgo: Pacientes Tratados Con Drogas Adicionales Con Eventos
------------	---	--	--	---

			Incidencia en Pacientes Tratados Con Placebo	Cada 1.000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otras	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo para pensamiento o comportamiento suicida fue mayor en los ensayos clínicos para epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquiera que considera prescribir lamotrigina o cualquier otra AED debe considerar el riesgo de pensamiento o comportamiento suicida con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AEDs están en sí mismas asociadas con la morbilidad y mortalidad y un aumento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. Si el pensamiento o el comportamiento suicida surgen durante el tratamiento, el médico necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Se debe informar a los pacientes, a sus cuidadores, y a las familias que las AEDs aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida y se los debe asesorar sobre la necesidad de estar alerta de la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos, comportamiento suicida o pensamientos sobre autolesión. Los comportamientos preocupantes deben ser informados inmediatamente a los profesionales para el cuidado de la salud.

Trastornos del ritmo y de conducción cardíacas

Los estudios *"in vitro"* mostraron que Lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase 1B a concentraciones terapéuticamente relevantes. En base a esta actividad, Lamotrigina podría enlentecer la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) e inducir proarritmia, incluyendo muerte súbita, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o isquemia miocárdica. Por lo tanto, evite el uso de Lamotrigina en pacientes con trastornos de conducción cardíaca (ej.: bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado), arritmias ventriculares, enfermedad o trastornos cardíacos (ej.: isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural, síndrome de Brugada u otras canalopatías en los canales de sodio). El uso concomitante de otros

medicamentos que bloqueen los canales de sodio puede incrementar el riesgo de proarritmia.

Uso Concomitante Con Anticonceptivos Orales

Se ha demostrado que algunos anticonceptivos orales que contienen estrógeno disminuyen las concentraciones séricas de lamotrigina [ver *Farmacocinética*]. Serán necesarios ajustes de la dosificación en la mayoría de los pacientes que comienzan o interrumpen la ingesta de anticonceptivos orales que contienen estrógeno mientras toman lamotrigina [ver *Posología y Forma de Administración*]. Durante la semana de preparación hormonal inactiva (semana “sin píldora”) de la terapia anticonceptiva oral, se espera que los niveles plasmáticos de lamotrigina aumenten, hasta el doble en el final de la semana. Podrían ocurrir reacciones adversas consistentes con los niveles elevados de lamotrigina, tales como mareos, ataxia, y diplopía.

Convulsiones por Deprivación

Al igual que con otras AEDs, **LAMOCAS XR** no debe discontinuarse de manera abrupta. En pacientes con epilepsia existe una posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones. A menos que por razones de seguridad se requiera una interrupción más rápida, la dosis de **LAMOCAS XR** debe disminuirse gradualmente por un período de al menos 2 semanas (aproximadamente 50% de reducción por semana) [ver *Posología y Forma de Administración*].

Estado Epiléptico

Los cálculos válidos de la incidencia del estado epiléptico emergente del tratamiento entre los pacientes tratados con lamotrigina de liberación inmediata son difíciles de obtener porque los informes que participaron en los ensayos clínicos no emplearon reglas idénticas para identificar los casos. Como mínimo, 7 de 2.343 pacientes adultos tuvieron episodios que pudieron inequívocamente ser descritos como estado epiléptico. Además, se realizó un número de informes de episodios de diferentes definiciones de exacerbación de las convulsiones (por ejemplo, episodios de ataques epilépticos, grupos de convulsiones).

Muerte Súbita Inesperada en Epilepsia (SUDEP)

Durante el desarrollo previo a la comercialización de la formulación de liberación inmediata de lamotrigina, se registraron 20 muertes súbitas e inesperadas entre una cohorte de 4.700 pacientes con epilepsia (5.747 paciente-años de exposición).

Algunas de éstas podrían representar muertes relacionadas con las convulsiones en las que no se observó convulsión, por ejemplo, por la noche. Esto representa una incidencia de 0,0035 muertes por paciente-año. Aunque este índice excede lo esperado en una población sana coincidente en edad y sexo, se encuentra dentro del rango de cálculos para la incidencia de muerte súbita inesperada en pacientes con epilepsia que no recibieron lamotrigina (que osciló de 0,0005 para la población general de pacientes con epilepsia a 0,004 para una población recientemente estudiada en ensayos clínicos similar a la del programa de desarrollo clínico para lamotrigina de liberación inmediata, a 0,005 para pacientes con epilepsia refractaria). En consecuencia, si estas cifras son tranquilizadoras o sugieren preocupación depende de la comparabilidad de las poblaciones informadas con respecto al cohorte que recibió lamotrigina de liberación inmediata y la precisión de los cálculos proporcionados. Probablemente más tranquilizador es la similitud de los índices calculados de SUDEP en pacientes que recibieron lamotrigina de liberación inmediata y aquellos que recibieron otras AEDs, químicamente no relacionadas unas con otras, que se sometieron a análisis clínicos en poblaciones similares. Es importante destacar que la droga no está químicamente relacionada con la lamotrigina. Esta evidencia sugiere, aunque ciertamente no lo prueba, que los altos índices de SUDEP reflejan los índices de población, no un efecto de la droga.

Agregado de LAMOCAS XR a un Régimen Multifármaco que Incluye Valproato

Debido a que valproato reduce el *clearance* de lamotrigina, la dosificación de lamotrigina en presencia de valproato es menos de la mitad de lo requerido en su ausencia.

Unión en el Ojo y Otros Tejidos que Contienen Melanina

Debido a que la lamotrigina se une a la melanina, se podría acumular en los tejidos ricos en melanina con el tiempo. Esto aumenta la posibilidad que la lamotrigina pueda causar toxicidad en estos tejidos después del uso prolongado. Aunque el análisis oftalmológico se realizó en 1 ensayo clínico controlado, el análisis fue inadecuado para excluir los efectos sutiles o lesiones que ocurren después de la exposición a largo plazo. Además, se desconoce la capacidad de análisis disponibles para detectar consecuencias potencialmente adversas, si hubiera, de la unión de la lamotrigina a la melanina [ver *Farmacocinética*].

En consecuencia, aunque no existan recomendaciones específicas para el monitoreo oftalmológico periódico, los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de los efectos oftalmológicos a largo plazo.

Análisis de Laboratorio

El valor de monitoreo de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en pacientes tratados con lamotrigina liberación prolongada no ha sido establecido. Debido a las posibles interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y otras drogas incluyendo las AEDs, el monitoreo de los niveles plasmáticos de lamotrigina y de las drogas concomitantes puede estar indicado, particularmente durante los ajustes de la dosificación. En general, se debe tener en cuenta el criterio clínico con respecto al monitoreo de los niveles plasmáticos de lamotrigina y otras drogas ya sea si fuera necesario o no los ajustes de la dosis.

El tratamiento con lamotrigina liberación prolongada causó un aumento en la incidencia de los valores subnormales (por debajo del rango de referencia) en algunos analitos hematológicos (por ejemplo, glóbulos blancos totales, monocitos).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se observó evidencia de carcinogenicidad en un estudio llevado a cabo en ratones y 2 estudios en ratas después de la administración oral de lamotrigina durante un máximo de 2 años con las dosis máximas toleradas (30 mg/kg/día para ratones y 10 a 15 mg/kg/día para ratas, dosis equivalentes a 90 mg/m² y 60 a 90 mg/m², respectivamente). Las concentraciones plasmáticas en estado estable oscilaron de 1 a 4 mcg/ml en el estudio llevado a cabo en ratones y 1 a 10 mcg/ml en el estudio llevado a cabo en ratas. Las concentraciones plasmáticas asociadas con las dosis humanas recomendadas de 300 a 500 mg/día están por lo general en el rango de 2 a 5 mcg/ml, pero se han registrado concentraciones tan altas como 19 mcg/ml.

Lamotrigina no fue mutagénico en presencia o ausencia de activación metabólica cuando se analizó en dos ensayos de mutación genética (la prueba de Ames y el ensayo in vitro en mamíferos de linfoma de ratón). En dos ensayos citogénicos (el ensayo in vitro de linfocito humano y el ensayo de médula ósea de rata in vivo), lamotrigina no aumentó la incidencia de las anormalidades cromosómicas estructurales o numéricas.

No se detectó evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas administradas con dosis orales de lamotrigina hasta 2,4 veces la dosis más alta de mantenimiento habitual en seres humanos de 8,33 mg/kg/día o 0,4 veces la dosis humana sobre una base de mg/m². Se desconoce el efecto de lamotrigina sobre la fertilidad humana.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas significativas con lamotrigina se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

Droga Concomitante	Efecto sobre la Concentración de Lamotrigina o Droga Concomitante	Comentario Clínico
Preparaciones de anticonceptivos orales en base a estrógeno que contienen 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel	↓ lamotrigina ↓ levonorgestrel	Disminuciones de los niveles de lamotrigina de aproximadamente el 50%. Disminución en el componente levonorgestrel del 19%.
Carbamazepina (CBZ) Y epóxido de CBZ	↓ lamotrigina ? epóxido de CBZ	El agregado de carbamazepina disminuye la concentración de lamotrigina en aproximadamente el 40%. Puede disminuir los niveles de epóxido de CBZ.
Fenobarbital/Primidona	↓ lamotrigina	Disminución de la concentración de lamotrigina en aproximadamente el 40%.
Fenitoína (PHT)	↓ lamotrigina	Disminución de la concentración de lamotrigina en aproximadamente el 40%.
Rifampicina	↓ lamotrigina	Disminución del AUC de lamotrigina en aproximadamente el 40%.
Valproato	↑ lamotrigina ? valproato	Aumento de las concentraciones de lamotrigina levemente mayor al doble. Disminución de las concentraciones de valproato, un promedio del 25% en un período de 3 semanas y luego estabilizado en voluntarios sanos; sin cambio en ensayos clínicos controlados en pacientes con epilepsia.

↓ = Disminución (induce la glucuronidación de la lamotrigina).

↑ = Aumento (inhibe la glucuronidación de la lamotrigina).

? = Datos conflictivos.

Los detalles adicionales de estos estudios de interacción medicamentosa, que fueron realizados usando la formulación de liberación inmediata lamotrigina de, se proporcionan se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de las Interacciones Medicamentosas con Lamotrigina

Droga	Concentración Plasmática de la Droga con Lamotrigina Adyuvante*	Concentración Plasmática de Lamotrigina con Drogas Adyuvantes†
Anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/ levonorgestrel‡)	↔§	↓
Bupropión	No evaluado	↔
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Epóxido de CBZ”	?	
Felbamato	No evaluado	↔
Gabapentina	No evaluado	↔
Levetiracetam	↔	↔
Litio	↔	No evaluado
Olanzapina	↔	↔¶
Oxcarbazepina	↔	↔
Metabolito 10-monohidroxi oxcarbazepina #	↔	
Fenobarbital/ primidona	↔	↓
Fenitoína (PHT)	↔	↓
Pregabalina	↔	↔
Rifampicina	No evaluado	↓
Topiramate	↔**	↔
Valproato	↓	↑
Valproato + PHT y/o CBZ	No evaluado	↔
Zonisamida	No evaluado	↔

* A partir de ensayos clínicos adyuvantes y estudios de voluntarios

† Los efectos netos fueron estimados comparando los valores de *clearances* medios obtenidos en los ensayos clínicos adyuvantes y en estudios llevados a cabo en voluntarios.

‡El efecto de otras preparaciones anticonceptivas orales o terapia de reemplazo hormonal sobre la farmacocinética de lamotrigina no ha sido sistemáticamente evaluado en los ensayos clínicos, aunque el efecto puede ser similar al observado con las combinaciones de etinilestradiol/ levonorgestrel.

§Leve disminución en levonorgestrel.

”No se administró, sino un metabolito activo de carbamazepina.

¶ Leve disminución, que no se espera que sea clínicamente significativa.

#No se administró, sino un metabolito activo de oxcarbazepina.

**Leve disminución, que no se espera que sea clínicamente significativa.

↔ = sin efecto significativo.

? = datos conflictivos.

Anticonceptivos orales que contienen estrógeno: En 16 voluntarias, una preparación anticonceptiva oral que contenía 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel aumentó el *clearance* aparente de lamotrigina (300 mg/día) en aproximadamente el doble con disminuciones medias en el AUC del 52% y en la C_{max} del 39%. En este estudio, las concentraciones mínimas de lamotrigina en suero aumentaron gradualmente y fueron aproximadamente el doble sobre el promedio al final de la semana de preparación hormonal inactiva en comparación con las concentraciones mínimas de lamotrigina al final del ciclo hormonal activo.

Los aumentos graduales transitorios en los niveles plasmáticos de lamotrigina (aumento de aproximadamente el doble) ocurrieron durante la semana de preparación hormonal inactiva (semana “sin píldora”) para las mujeres que tampoco tomaban una droga que aumentara el *clearance* de lamotrigina (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, u otras que inducen la glucurodinación de lamotrigina [ver *Interacciones Medicamentosas*]). El aumento en los niveles plasmáticos de lamotrigina será mayor si la dosis de **LAMOCAS XR** se aumenta pocos días antes o durante la semana “sin píldora”. Los aumentos en los niveles plasmáticos de lamotrigina podrían causar las reacciones adversas dependientes de la dosis.

En este estudio, la coadministración de lamotrigina (300 mg/día) en 16 voluntarias no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol de la preparación anticonceptiva oral. Hubo una disminución media en el AUC y C_{max} del componente levonorgestrel del 19% y 12%, respectivamente. La medición de la progesterona en suero indicó que no hubo evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 voluntarias, aunque la medición de FSH, LH, y estradiol en suero indicó que hubo cierta pérdida de la supresión del eje hipotálamo-pituitario-ovárico.

No se han evaluado sistemáticamente los efectos de otras dosis distintas a 300 mg/día en ensayos clínicos controlados.

Se desconoce la importancia clínica de los cambios hormonales observados sobre la actividad ovulatoria. Sin embargo, la posibilidad de la disminución de la eficacia anticonceptiva en algunos pacientes no puede excluirse. Por lo tanto, se debe instruir a los pacientes para informar inmediatamente los cambios en su patrón menstrual (por ejemplo, hemorragia por privación).

Los ajustes de la dosis pueden ser necesarios para las mujeres que recibieron las preparaciones anticonceptivas orales que contenían estrógenos [ver *Posología y Forma de Administración*].

Otros Anticonceptivos Hormonales o Terapia de Reemplazo Hormonal: El efecto de las preparaciones anticonceptivas hormonales o de la terapia de reemplazo hormonal sobre la farmacocinética de la lamotrigina no ha sido sistemáticamente evaluado. Se informó que el etinilestradiol, no progestágeno, aumentó el *clearance* de lamotrigina hasta el doble, y las píldoras sólo de progestina no tuvieron efectos sobre los niveles plasmáticos de lamotrigina. Por lo tanto, los ajustes a la dosificación de **LAMOCAS XR** en presencia de progestágenos solo probablemente no serán necesarios.

Bupropión: La farmacocinética de una dosis única de 100 mg de lamotrigina en voluntarios sanos (n = 12) no se modificó por la coadministración de la formulación de liberación sostenida (150 mg dos veces por día) comenzando 11 días antes de la lamotrigina.

Carbamazepina: Lamotrigina no tiene efecto apreciable sobre la concentración plasmática de carbamazepina en estado estable. Los datos clínicos limitados sugieren que hay una incidencia mayor de mareos, diplopía, ataxia, y visión borrosa en pacientes que recibieron carbamazepina con lamotrigina que en pacientes que recibieron otras AEDs con lamotrigina [*ver Reacciones Adversas*]. El mecanismo de esta interacción no es claro. El efecto de lamotrigina sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina-epóxido no es claro. En un pequeño subconjunto de pacientes (n = 7) estudiados en un ensayo con control de placebo, lamotrigina no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina-epóxido, pero en un estudio pequeño no controlado (n = 9), los niveles de carbamazepina-epóxido aumentaron.

El agregado de la carbamazepina disminuye las concentraciones de lamotrigina en estado estable en aproximadamente un 40%.

Esomeprazol: En un estudio de 30 sujetos, la coadministración de **LAMOCAS XR** con esomeprazol no provocó un cambio significativo en los niveles de lamotrigina y causó una pequeña disminución en T_{max} . Los niveles de pH gástrico no fueron alterados con la dosificación pre-lamotrigina.

Felbamato: En un estudio de 21 voluntarios sanos, la coadministración de felbamato (1.200 mg dos veces por día) con lamotrigina (100 mg dos veces por día durante 10 días) resultó no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Inhibidores de folato: Lamotrigina es un débil inhibidor de dihidrofolato reductasa. Los médicos que prescriben deben ser conscientes de esta acción cuando se prescriben otros medicamentos que inhiben el metabolismo del folato.

Gabapentina: En base a los análisis retrospectivos de los niveles plasmáticos llevados a cabo en 34 pacientes quienes recibieron lamotrigina tanto con o sin gabapentina, gabapentina no pareció alterar el *clearance* aparente de la lamotrigina.

Levetiracetam: las potenciales interacciones medicamentosas entre levetiracetam y lamotrigina fueron analizadas evaluando las concentraciones séricas de ambos agentes durante los ensayos clínicos con control de placebo. Estos datos indican que la dosis de lamotrigina no influye la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye la farmacocinética de lamotrigina.

Litio: La farmacocinética del litio no estuvo alterada en sujetos sanos (n = 20) por la coadministración de lamotrigina (100 mg/día) durante 6 días.

Olanzapina: El AUC y C_{max} de olanzapina fueron similares después del agregado de olanzapina (15 mg una vez por día) a la lamotrigina (200 mg una vez por día) en voluntarios masculinos sanos (n = 16) en comparación con el AUC y C_{max} en voluntarios masculinos sanos que recibieron olanzapina sola (n = 16).

En el mismo estudio, el AUC y C_{max} de lamotrigina fueron reducidos en promedio en un 24% y 20%, respectivamente, después del agregado de olanzapina a la lamotrigina en voluntarios masculinos sanos en comparación con aquellos que recibieron lamotrigina sola. Esta reducción en las concentraciones plasmática de lamotrigina no se espera que sea clínicamente relevante.

Oxcarbazepina: El AUC y C_{max} de oxcarbazepina y su metabolito activo 10-monohidroxi oxcarbazepina no fueron significativamente diferentes después de la adición de oxcarbazepina (600 mg dos veces por día) a lamotrigina (200 mg una vez por día) en voluntarios masculinos sanos (n = 13) en comparación con voluntarios masculinos sanos que recibieron oxcarbazepina sola (n = 13).

En el mismo estudio, el AUC y C_{max} de lamotrigina fueron similares después del agregado de oxcarbazepina (600 mg dos veces por día) a lamotrigina en voluntarios masculinos sanos en comparación con aquellos que recibieron lamotrigina sola. Los datos clínicos limitados sugieren una incidencia mayor de dolor de cabeza, mareos, náuseas, y somnolencia con la coadministración de lamotrigina y oxcarbazepina en comparación con la lamotrigina sola u oxcarbazepina sola.

Fenobarbital, Primidona: El agregado de fenobarbital o primidona disminuye las concentraciones de lamotrigina en estado estable en aproximadamente un 40%.

Fenitoína: Lamotrigina no tiene un efecto apreciable sobre las concentraciones plasmáticas de fenitoína en estado estable en pacientes con epilepsia. El agregado de fenitoína disminuye las concentraciones de lamotrigina en estado estable en aproximadamente un 40%.

Pregabalina: Las concentraciones plasmáticas mínimas estables de lamotrigina no estuvieron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg 3 veces por día). No existen interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

Rifampicina: En 10 voluntarios masculinos, rifampicina (600 mg/día durante 5 días) aumentó significativamente el *clearance* aparente de una dosis única de 25 mg de lamotrigina en aproximadamente el doble (el AUC disminuyó en aproximadamente el 40%).

Topiramato: Topiramato no provocó cambios en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. La administración de lamotrigina causó un aumento del 15% en las concentraciones de topiramato.

Valproato: Cuando lamotrigina se administró a voluntarios sanos (n = 18) que recibieron valproato, las concentraciones plasmáticas mínimas del valproato en estado estable disminuyeron en promedio en un 25% en un período de 3 semanas, y luego se estabilizó. Sin embargo, el agregado de lamotrigina a la terapia existente no provocó un cambio en las concentraciones plasmáticas de valproato en pacientes adultos ni pediátricos en ensayos clínicos controlados.

El agregado de valproato aumentó las concentraciones de lamotrigina en estado estable en voluntarios normales en ligeramente más del doble. En un estudio, la inhibición máxima del *clearance* de lamotrigina se alcanzó con dosis de valproato entre 250 y 500 mg/ incrementada.

Zonisamida: En un estudio de 18 pacientes con epilepsia, la coadministración de zonisamida (200 a 400 mg/día) con lamotrigina (150 a 500 mg/día durante 35 días) no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Inductores o Inhibidores Conocidos de la Glucuronidación: Otras drogas distintas a las enumeradas anteriormente no han sido sistemáticamente evaluadas en combinación con lamotrigina. Debido a que lamotrigina se metaboliza predominantemente mediante la conjugación del ácido glucurónico, las drogas conocidas por inducir o inhibir la glucuronidación pueden afectar el *clearance* aparente de lamotrigina, y las dosis de **LAMOCAS XR** pueden requerir ajustes en base a la respuesta clínica.

Otras: Los resultados de los experimentos *in vitro* sugieren que es improbable que el *clearance* de lamotrigina sea reducido por la administración concomitante de amitriptilina, clonazepam, clozapina, fluoxetina, haloperidol, lorazepam, fenelzina, risperidona, sertralina, o trazodona.

Los resultados de los experimentos *in vitro* sugieren que la dosis de lamotrigina no reduce el *clearance* de las drogas eliminadas predominantemente por CYP2D6.

Poblaciones Especiales: *Pacientes con Deterioro Renal:* Doce voluntarios con insuficiencia renal crónica (*clearance* medio de creatinina: 13 mL/min, rango: 6 a 23) y otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis fueron administrados con una dosis única de 100 mg de lamotrigina de liberación inmediata. Las vidas medias plasmáticas medias en el estudio fueron de 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 13,0 horas (durante hemodiálisis), y 57,4 horas (entre hemodiálisis) en comparación con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio, aproximadamente el 20% (rango: 5,6 a 35,1) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminada por hemodiálisis durante una sesión de 4 horas [*ver Posología y Forma de Administración*].

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría C. No se encontró evidencia de teratogenicidad en ratones, ratas o conejos cuando lamotrigina se administró por vía oral durante el período de organogénesis a dosis de hasta 1,2; 0,5, y 1,1 veces, respectivamente, sobre una base de mg/m², la dosis de mantenimiento humana habitual más alta (es decir, 500 mg/día). Sin embargo, la toxicidad materna y la toxicidad fetal secundaria que provocaron la disminución del peso fetal y/o osificación demorada se observaron en ratones y ratas, pero no en conejos con estas dosis. Los estudios de teratología también fueron llevados a cabo usando la administración en bolo intravenoso de sal de isetionato de lamotrigina en ratas y conejos. En las madres ratas administradas con una dosis intravenosa a 0,6 veces la dosis de mantenimiento humana habitual más alta, se aumentó la incidencia de muerte intrauterina sin signos de teratogénesis.

Un estudio de teratología del comportamiento se llevó a cabo en ratas administradas durante el período de organogénesis. El día 21 posterior al parto, las crías de las madres que recibieron 5 mg/kg/día o más mostraron un período latente significativamente mayor para la exploración de campo abierto y una menor frecuencia de crías. En un test de laberinto natatorio realizado los días 39 a 44 posteriores al parto, el tiempo de finalización se aumentó en crías de madres que recibieron 25 mg/kg/día. Estas dosis representan 0,1 y 0,5 veces la dosis clínica sobre una base de mg/m², respectivamente.

Lamotrigina no afectó la fertilidad, teratogénesis, o desarrollo postnatal cuando las ratas fueron dosificadas antes y durante el apareamiento, y a lo largo de la gestación y lactancia con dosis equivalentes a 0,4 veces la dosis de mantenimiento humana habitual más alta sobre una base de mg/m².

Cuando se administró por vía oral a ratas preñadas con 0,1; 0,14, ó 0,3 veces la dosis de mantenimiento humana más alta (sobre una base de mg/m²) durante la última parte de la gestación (días 15 a 20), se observó toxicidad materna y muerte fetal. En las madres, el consumo de alimentos y el aumento de peso se redujeron, y el período de gestación se prolongó levemente (22,6 vs. 22,0 días en el grupo de control). Las crías nacidas muertas se encontraron en los tres grupos tratados con la droga con el número más alto en el grupo tratado con la dosis alta. También se observó muerte postnatal, pero sólo con las 2 dosis más altas, y ocurrieron entre los días 1 y 20. Algunas de estas muertes parecieron estar relacionadas con la droga y no relacionadas con la toxicidad materna. No se pudo determinar un nivel de efecto no observado (NOEL) para este estudio.

Aunque no se halló que lamotrigina fuera teratogénica en los estudios anteriores, lamotrigina disminuye las concentraciones de folato fetal en ratas, un efecto conocido por estar asociado con la teratogénesis en animales y seres humanos. No hubo estudios adecuados y bien controlados llevados a cabo en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, esta droga debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos No Teratogénicos: Al igual que con otras AEDs, los cambios psicológicos durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de lamotrigina y/o el efecto terapéutico. Hubo informes de disminución de las concentraciones de lamotrigina durante el embarazo y restauración de las concentraciones preparto después del parto. Los ajustes de la dosis pueden ser necesarios para mantener la respuesta clínica.

Trabajo de Parto y Parto

Se desconoce el efecto de lamotrigina sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Lactancia

Los datos preliminares indican que lamotrigina pasa a la leche humana. Debido a que los efectos sobre los lactantes expuestos a la lamotrigina por esta vía se desconocen, no se recomienda la lactancia mientras se toma **LAMOCAS XR**.

Uso Pediátrico

LAMOCAS XR está indicado como terapia adyuvante para convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de ≥ 13 años de edad. La seguridad y efectividad de lamotrigina liberación prolongada para cualquier uso en pacientes menores de 13 años de edad no han sido establecidas.

La formulación de liberación inmediata de lamotrigina está indicada para la terapia adyuvante en pacientes de ≥ 2 años de edad para las convulsiones parciales, las convulsiones generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut y las convulsiones tónicas clónicas primarias generalizadas.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de lamotrigina liberación prolongada para epilepsia no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes o exhiben un perfil de seguridad diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes mayores debe ser cuidadosa, habitualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la frecuencia mayor de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca o de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Pacientes con Deterioro Hepático

La experiencia en pacientes con deterioro hepático es limitada. En base a un estudio de farmacocinética con formulación de liberación inmediata de lamotrigina en 24 pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo [ver *Farmacocinética*], se pueden hacer las siguientes recomendaciones generales. No se requieren ajustes de la dosificación en pacientes con deterioro hepático leve. La dosis inicial, de incremento escalonado y de mantenimiento deben por lo general reducirse aproximadamente en un 25% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo sin ascitis y en un 50% en pacientes con deterioro hepático severo con ascitis. Las dosis de incremento escalonado y mantenimiento pueden ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica [ver *Posología y Forma de Administración*].

Pacientes con Deterioro Renal

Lamotrigina se metaboliza principalmente mediante la conjugación del ácido glucurónico, con la mayoría de los metabolitos recuperados en la orina. En un estudio pequeño que compara una dosis única de lamotrigina de liberación inmediata en pacientes con diferentes grados de deterioro renal con voluntarios sanos, la vida media plasmática de lamotrigina fue significativamente más prolongada en pacientes con deterioro renal [ver *Farmacocinética*].

Debido a que existe experiencia inadecuada en esta población, **LAMOCAS XR** debe usarse con precaución en estos pacientes [ver *Posología y Forma de Administración*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en la sección de *Advertencias y Precauciones* del prospecto:

- Rashs dérmicos serios [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones de hipersensibilidad [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Insuficiencia multiorgánica aguda [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Discrasia sanguínea [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Comportamiento y pensamientos suicida [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Convulsiones por Deprivación [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Estado epiléptico [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Muerte súbita inesperada en epilepsia [ver *Advertencias y Precauciones*]

Incidencia de la Reacción Adversa Emergente del Tratamiento en el Ensayo Complementario a Doble Ciego con control de placebo de pacientes con convulsiones de inicio parcial (Reacciones Adversas $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con lamotrigina liberación prolongada y más común en el grupo tratado con la droga que en el grupo tratado con placebo)

Sistema corporal/ Reacción Adversa	Lamotrigina liberación prolongada (n=118) %	Placebo (n=121) %
Trastornos del Oído y Laberínticos Vértigo/Vértigo posicional	4	0
Trastornos Oculares Visión Borrosa Diplopía	4 4	2 0
Trastornos Gastrointestinales Diarrea Náuseas Dolor/ malestar abdominal Vómitos Constipación Boca seca	8 7 6 4 3 3	5 2 4 2 1 2
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración Condiciones asténicas (astenia, fatiga, malestar) Dolor/malestar en el Pecho Trastorno de la marcha Dolor	9 3 2 2	5 1 0 1
Infecciones e Infestaciones		

Influenza/ Enfermedad tipo influenza	3	2
Sinusitis	3	1
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
Anorexia/ disminución del apetito	3	2
Aumento de peso	2	1
Trastornos Musculo-esquelético y del Tejido Conectivo		
Mialgia	3	0
Sistema Nervioso		
Mareos	19	5
Somnolencia	7	5
Temblor/Temblor por intención	7	2
Trastornos cerebelosos de la coordinación/equilibrio	5	0
	3	1
Trastornos Psiquiátricos		
Depresión	4	1
Ansiedad	3	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino		
Dolor Faringolaríngeo	3	2
Epistaxis	2	1
Congestión sinusal	2	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash*	2	1
Alopecia	2	1
Trastorno Vascular		
Sofocones	3	0

* Todos los tipos de rashes. En los ensayos clínicos que evaluaron la formulación de liberación inmediata de lamotrigina, el índice de rash serio fue del 0,3% en adultos tratados con la terapia adyuvante para epilepsia [ver *Advertencia en Recuadro*].

Las reacciones adversas son además clasificadas dentro de las categorías del sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia decreciente usando las siguientes definiciones: las reacciones adversas frecuentes se definen como aquellas que ocurrieron en al menos 1/100 pacientes; las reacciones adversas infrecuentes son aquellas que ocurrieron en 1/100 a 1/1.000 pacientes; las reacciones adversas poco frecuentes fueron aquellas que ocurrieron en menos 1/1.000 pacientes.

Cuerpo como Unidad: Infrecuente: reacción alérgica, escalofríos y malestar.

Sistema Cardiovascular: Infrecuente: Eritema, hipertensión, palpitaciones, hipotensión postural, síncope, taquicardia y vasodilatación.

Dermatológica: Infrecuente: Acné, hirsutismo, rash maculopapular, decoloración de la piel, y urticaria. Poco frecuente: Angioedema, eritema, dermatitis exfoliante, dermatitis fúngica, herpes zoster, leucoderma, eritema multiforme, rash petequial, rash pustular, síndrome de Stevens-Johnson, y rash vesiculobuloso.

Sistema Digestivo: Infrecuente: Disfagia, eructación, gastritis, gingivitis, aumento del apetito, aumento de la salivación, análisis de la función hepática anormal, y ulceración de la boca. Poco frecuente: Hemorragia Gastrointestinal, glositis, hemorragia de encías, hiperplasia de encías, hematemesis, colitis hemorrágica, hepatitis, melena, úlcera estomacal, estomatitis, y edema lingual.

Sistema Endocrino: Poco frecuente: Bocio e hipotiroidismo.

Sistema Hematológico y Linfático: Infrecuente: Equimosis y leucopenia. Poco frecuente: Anemia, eosinofilia, disminución de la fibrina, disminución del fibrinógeno, anemia por deficiencia de hierro, leucocitosis, linfocitosis, anemia macrocítica, petequia, y trombocitopenia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Infrecuente: aumento de aspartato transaminasa. Poco frecuente: intolerancia al alcohol, aumento de alcalina fosfatasa, aumento de alanina transaminasa, bilirrubinemia, edema general, aumento de gammaglutamil transpeptidasa e hiperglucemia.

Sistema Musculoesquelético: Infrecuente: Artritis, calambres en las piernas, miastenia, y espasmos. Poco frecuente: Bursitis, atrofia muscular, fractura patológica, y contractura tendinosa.

Sistema Nervioso: Frecuente: Confusión y parestesia. Infrecuente: Acatisia, apatía, afasia, depresión del SNC, despersonalización, disartria, disquinesia, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperquinesia, hipertonía, disminución de la libido, disminución de la memoria, excitación mental, trastorno motriz, mioclonos, ataque de pánico, reacción paranoide, trastorno de la personalidad, psicosis, estupor, pensamientos suicidas. Poco frecuente: Coreoatetosis, delirio, confusiones, disforia, distonía, síndrome extrapiramidal, desfallecimiento, convulsiones grand mal, hemiplejía, hiperalgesia, hiperestesia, hipoquinesia, hipotonía, reacción maníaca depresiva, espasmo muscular, neuralgia, neurosis, parálisis, y neuritis periférica.

Sistema Respiratorio: Infrecuente: Bostezo. Poco frecuente: Hipo e hiperventilación.

Sentidos Especiales: Frecuente: Ambliopía. Infrecuente: Anormalidad de acomodación, conjuntivitis, ojos secos, dolor de oídos, fotofobia, disgeusia, y tinitus. Poco frecuente: Sordera, trastorno de lacrimación, oscilopsia, parosmia, ptosis, estrabismo, pérdida del gusto, uveítis, y defecto del campo visual.

Sistema Urogenital: Infrecuente: Eyaculación anormal, hematuria, impotencia, menorragia, poliuria, e incontinencia urinaria. Poco frecuente: insuficiencia renal aguda, anorgasmia, absceso mamario, neoplasia mamaria, aumento de la creatinina, cistitis, disuria, epididimitis, lactancia femenina, insuficiencia renal, dolor en los riñones, nocturia, retención urinaria y urgencia urinaria.

Experiencia Posterior a la Comercialización con la Formulación de Liberación Inmediata de lamotrigina

Los siguientes eventos adversos (no enumerados anteriormente en los ensayos clínicos u otras secciones de la información de prescripción) han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación de la formulación de liberación inmediata de lamotrigina. Debido a que estos eventos se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia y establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Sanguíneo y linfático: Agranulocitosis, anemia hemolítica

Gastrointestinal: Esofagitis.

Tracto Hepatobiliar y Páncreas: Pancreatitis.

Inmunológico: reacción tipo lupus, vasculitis.

Respiratorio Inferior: Apnea.

Musculoesquelético: se ha observado rhabdomiólisis en pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad.

Neurología: Exacerbación de síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, tics.

Sin lugar específico: inmunosupresión progresiva.

SOBREDOSIS

Experiencia de Sobredosis en Seres Humanos

Las sobredosis que involucran cantidades de hasta 15 g han sido informadas para la formulación de liberación inmediata de lamotrigina, alguno de las cuales fueron fatales. La sobredosis provocó ataxia, nistagmo, aumento de las convulsiones, disminución del nivel de conciencia, coma, y demora de la conducción intraventricular.

Tratamiento de la Sobredosis

No existen antídotos específicos para lamotrigina. Después de una sospecha de sobredosis, se aconseja la hospitalización del paciente. Se indican cuidados generales de apoyo, incluyendo monitoreos frecuentes de los signos vitales y la observación cuidadosa del paciente. Si estuviera indicado, debe inducirse émesis o lavado gástrico; se deben tomar las precauciones habituales para proteger las vías aéreas. Es incierto si la hemodiálisis es un medio efectivo para eliminar la lamotrigina de la sangre. En 6 pacientes con insuficiencias renales, alrededor del 20% de la cantidad de lamotrigina en el cuerpo se eliminó por medio de la hemodiálisis durante una sesión de 4 horas. Se debe contactar a un Centro de Control Toxicológico para información acerca del tratamiento de una sobredosis de lamotrigina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación extendida, los dos últimos de uso hospitalario

Fecha de última revisión: .././..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura menor a 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N ° 45.889

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-05564258 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 19:08:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 19:08:56 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO

LAMOCAS XR
LAMOTRIGINA, 100 y 200 mg
Comprimidos de Liberación Extendida

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **LAMOCAS XR** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

LAMOCAS XR, 100 mg:

Cada comprimido de liberación extendida contiene:

Lamotrigina 100,000 mg. Excipientes: lactosa; povidona K-30; hidroxipropilmetilcelulosa K4; estearato de magnesio; copolímero del ácido metacrílico; polisorbato 80; talco; bióxido de titanio; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro rojo; trietilcitrate.

LAMOCAS XR, 200 mg:

Cada comprimido de liberación extendida contiene:

Lamotrigina 200,000 mg. Excipientes: lactosa; povidona K-30; hidroxipropilmetilcelulosa K4; estearato de magnesio; copolímero del ácido metacrílico; polisorbato 80; talco; Bióxido de titanio; óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, trietilcitrate.

¿Qué es LAMOCAS XR y para qué se usa?

LAMOCAS XR pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos. Se utiliza para el tratamiento de la epilepsia porque bloquea las señales en el cerebro que desencadenan crisis epilépticas (ataques).

LAMOCAS XR está indicado como terapia adyuvante **para convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias y para convulsiones** de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 13 o más años de edad.

LAMOCAS XR también se puede utilizar como única medicación, cuando se cambia en reemplazo de otra medicación única empleada para tratar las convulsiones de inicio parcial en pacientes de 13 o más años de edad.

Antes de usar LAMOCAS XR

Antes de tomar **LAMOCAS XR** es importante que lea las siguientes secciones y comente con su médico cualquier pregunta que le pueda surgir.

No use LAMOCAS XR si

- Es alérgico al principio activo lamotrigina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Es un niño menor de 13 años de edad.

Tenga especial cuidado con LAMOCAS XR

- Si tiene algún problema de riñón
- Si en alguna ocasión le ha aparecido una erupción cutánea después de tomar lamotrigina u otros medicamentos para la epilepsia.
- Si tiene trastornos del ritmo cardíaco (como trastornos de conducción o arritmias ventriculares).
- Si tiene enfermedad o trastornos del corazón (trastornos de irrigación del corazón, insuficiencia cardíaca, síndrome de Brugada o trastornos de los canales de sodio del músculo cardíaco).
- Si ya está tomando medicamentos que contienen lamotrigina, informe a su médico, quien decidirá si debe disminuir la dosis, o determinará si **LAMOCAS XR** no es adecuado para usted.

Antes del inicio del tratamiento con **LAMOCAS XR**, usted debe saber de que si aparece un rash en la piel u otros signos y síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, aumento de los ganglios - linfadenopatía) puede anunciar un evento médico serio por lo que debe informar cualquier acontecimiento de este tipo a su médico de inmediato.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso concomitante con anticonceptivos orales

Se ha demostrado que algunos anticonceptivos orales que contienen estrógeno disminuyen las concentraciones séricas de lamotrigina. Serán necesarios ajustes de la dosificación en la mayoría de los pacientes que comienzan o interrumpen la ingesta de anticonceptivos orales que contienen estrógeno mientras toman lamotrigina. Durante la semana de preparación hormonal inactiva (semana “sin píldora”) de la terapia anticonceptiva oral, se espera que los niveles plasmáticos de lamotrigina aumenten, hasta el doble en el final de la semana. Podrían ocurrir reacciones adversas consistentes con los niveles elevados de lamotrigina, tales como mareos, ataxia (incoordinación), y diplopía (visión doble).

Si por algún motivo Ud. ingresa en un hospital, hágale saber al médico que está tomando **LAMOCAS XR**.

¿Cómo usar LAMOCAS XR?

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

Puede llevar un tiempo hasta que el médico encuentre la dosis de lamotrigina más apropiada para usted. La dosis que debe tomar dependerá de:

- Su edad.
- Si está tomando lamotrigina junto con otros medicamentos.
- Si tiene algún problema de hígado o de riñón.

El médico le prescribirá una dosis baja al inicio del tratamiento y, de forma gradual, aumentará la dosis durante varias semanas hasta alcanzar la dosis más apropiada para usted (llamada dosis efectiva). No tome nunca más cantidad de **LAMOCAS XR** de la que su médico le haya indicado ya que puede aumentar el riesgo de desarrollar rash cutáneo.

Normalmente, la dosis efectiva de lamotrigina para adultos y niños de 13 años o más de edad, está entre 100 mg y 600 mg al día.

No se recomienda el uso de **LAMOCAS XR** en niños menores de 13 años de edad.

Dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento con lamotrigina pueden observarse reacciones cutáneas generalmente leves y autolimitantes, aunque han sido informadas erupciones severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se considera que el riesgo de trastorno cutáneo sería mayor en niños que en adultos. Si bien en los niños el cuadro cutáneo puede confundirse con una infección eruptiva, los médicos deberán considerar la posibilidad de una reacción adversa a la lamotrigina durante los primeros dos meses de tratamiento.

En todos los pacientes que desarrollen erupción deberá suspenderse de inmediato la lamotrigina. Vale remarcar que, si bien la administración de lamotrigina puede provocar también rashes cutáneos benignos, no es posible predecir adecuadamente cuales serán serios o con riesgo de vida, por lo cual se insiste con que deberá suspenderse la droga ante el primer signo de rash. En algunos pacientes tratados con Lamotrigina se ha observado el desarrollo de fallo multiorgánico, a veces fatal e irreversible. La mayoría de los casos observados en la experiencia clínica han ocurrido en asociación con otros serios cuadros generales, como status epiléptico o sepsis (infección generalizada). En todos los casos se recomienda tratamiento de sostén y suspensión inmediata de la droga.

Tome su dosis de **LAMOCAS XR** según le haya aconsejado su médico. Pueden ser tomados con o sin alimentos. Siempre tome la dosis completa que el médico le ha prescrito. Nunca tome parte del comprimido. Su médico puede aconsejarle que empiece o deje de tomar otros medicamentos, dependiendo del problema por el que está siendo tratado y de la forma en que responde al tratamiento.

Si está tomando **LAMOCAS XR** para el tratamiento de la epilepsia:

Para dejar de tomar **LAMOCAS XR** es importante que la dosis se reduzca gradualmente, durante aproximadamente 2 semanas. Si deja de tomar **LAMOCAS XR** de repente, puede volver a padecer los síntomas de la epilepsia o puede que la enfermedad empeore.

Antes de interrumpir el tratamiento con **LAMOCAS XR** debe consultar con su médico.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de lamotrigina liberación extendida para cualquier uso en pacientes menores de 13 años de edad no han sido establecidas.

Embarazo y lactancia

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

No debe dejar su tratamiento sin consultarlo con su médico. Esto es particularmente importante si tiene epilepsia. El embarazo puede modificar la eficacia del tratamiento con lamotrigina, por lo que puede necesitar que le hagan un análisis de sangre y le ajusten su dosis. Los ajustes de la dosis pueden ser necesarios para mantener la respuesta clínica. Esta droga debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de Parto y Parto

Se desconoce el efecto de lamotrigina sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Lactancia

Los datos preliminares indican que lamotrigina pasa a la leche humana. Debido a que los efectos sobre los lactantes expuestos a la lamotrigina por esta vía se desconocen, no se recomienda la lactancia mientras se toma **LAMOCAS XR**.

Conducción y uso de máquinas

LAMOCAS XR puede causar mareos y visión doble. No conduzca ni utilice máquinas a menos que esté seguro de no sentir estos efectos.

Si tiene epilepsia, consulte a su médico la posibilidad de conducir o utilizar máquinas.

Uso en ancianos

En general, la selección de la dosis para los pacientes mayores debe ser cuidadosa, habitualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la frecuencia mayor de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca o de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Pacientes con insuficiencia renal

Informe a su médico si tiene antecedentes de que usted padezca insuficiencia renal (problemas en los riñones). Las dosis iniciales de **LAMOCAS XR** deben basarse en los medicamentos concomitantes del paciente **LAMOCAS XR** debe usarse con precaución en estos pacientes.

Toma conjunta de LAMOCAS XR con alimentos y bebidas

Debe informar a su médico si recientemente ha cambiado o tiene la intención de cambiar su dieta de manera drástica (por ejemplo, de dieta normal a dieta vegetariana estricta), ya que su médico puede tener que ajustar la dosis del medicamento.

Uso apropiado del medicamento LAMOCAS XR

Si se olvidó de tomar LAMOCAS XR

Si se da cuenta que olvidó tomar su dosis de **LAMOCAS XR**, espere y tome la próxima dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis que olvidó.

A tener en cuenta mientras toma LAMOCAS XR

Efectos indeseables (adversos)

Un número reducido de personas que toman **LAMOCAS XR** tienen reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar su vida, las cuales pueden dar lugar a problemas más graves si no son tratadas.

Es más probable que estos síntomas aparezcan durante los primeros meses del tratamiento con **LAMOCAS XR**, especialmente si la dosis inicial es muy alta o si el incremento de la dosis es muy rápido, o si está tomando **LAMOCAS XR** con otro medicamento llamado valproato. Algunos de estos síntomas son más frecuentes en los niños, por lo tanto, los padres deben de prestarles una atención especial.

Los síntomas de estas reacciones incluyen:

- ✓ Erupciones cutáneas o enrojecimiento, que pueden dar lugar a reacciones en la piel que pueden amenazar la vida, incluyendo erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, que ocurre especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson), descamación en una zona extensa de la piel (más del 30% de la superficie del cuerpo – necrólisis epidérmica tóxica) o erupción cutánea extensa con afectación del hígado, la sangre y otros órganos del cuerpo (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos también conocida como síndrome de hipersensibilidad (DRESS)).
- ✓ Úlceras en la boca, garganta, nariz o genitales.
- ✓ Dolor en la boca o tener los ojos rojos o hinchados (conjuntivitis).
- ✓ Temperatura elevada (fiebre), síntomas parecidos a la gripe o somnolencia (sopor).
- ✓ Hinchazón alrededor de la cara, o inflamación de los ganglios del cuello, axilas o ingles.
- ✓ Sangrado o aparición de moratones de forma inesperada, o que los dedos se vuelvan azulados.
- ✓ Dolor de garganta o padecer más infecciones de lo normal (como resfriados).
- ✓ Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre.
- ✓ Aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinófilos)
- ✓ Nódulos linfáticos agrandados
- ✓ Afectación de órganos del cuerpo incluyendo el hígado y los riñones.

En muchos casos, estos síntomas pueden ser signos de efectos adversos menos graves. Pero usted debe ser consciente de que potencialmente pueden amenazar la vida y pueden dar lugar a problemas más graves, como fallo orgánico, si no se tratan. Si nota cualquiera de estos síntomas:

Contacte con un médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe realizarle pruebas para valorar el funcionamiento del hígado, de los riñones o de la sangre y puede indicarle que interrumpa el tratamiento con **LAMOCAS XR**. Si ha desarrollado el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, su médico le indicará que nunca más debe volver a tomar lamotrigina.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos afectan a más de 1 de cada 10 personas:

- Dolor de cabeza
- Erupción cutánea.

Efectos adversos frecuentes

Estos afectan hasta 1 de cada 10 personas:

- Agresividad o irritabilidad
- Sensación de sueño o somnolencia
- Sensación de mareo
- Espasmos o temblores
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Sentirse agitado
- Diarrea
- Boca seca
- Náuseas o vómitos
- Sensación de cansancio
- Dolor en la espalda, en las articulaciones o en otros lugares.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Torpeza y pérdida de coordinación (ataxia)
- Visión doble o visión borrosa
- Disminución de la masa capilar o pérdida inusual del pelo (alopecia).

Efectos adversos raros

Estos afectan hasta 1 de cada 1.000 personas:

- Reacción en la piel que puede amenazar la vida (síndrome de Stevens-Johnson).
- Un conjunto de síntomas que incluyen: fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez de cuello y sensibilidad extrema a la luz brillante.

- Esto puede ser causado por una inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal (meningitis). Estos síntomas desaparecen normalmente cuando se interrumpe el tratamiento.
- Movimientos rápidos e incontrolables de ojos (nistagmo)
- Picor de ojos, con secreción y legañas en los párpados (conjuntivitis).

Efectos adversos muy raros

Estos afectan hasta 1 de cada 10.000 personas:

- Una reacción en la piel que puede amenazar la vida (necrólisis epidérmica tóxica)
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- Temperatura elevada (fiebre).
- Hinchazón alrededor de la cara (edema) o inflamación de las glándulas del cuello, ingles o axilas (linfadenopatía).
- Cambios en la función del hígado, que pueden observarse en los análisis de sangre, o fallo hepático.
- Trastorno grave de la coagulación de la sangre, que puede causar sangrado o aparición inesperada de moratones (coagulación intravascular diseminada).
- Cambios que puedan observarse en los análisis de sangre incluyendo número reducido de glóbulos rojos (anemia), número reducido de glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia, agranulocitosis), número reducido de plaquetas (trombocitopenia), número reducido de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia) y una alteración de la médula ósea denominada anemia aplásica.
- Alucinaciones (escuchar o ver cosas que no están realmente).
- Confusión.
- Sentirse inseguro o con inestabilidad al moverse.
- Movimientos corporales incontrolables (tics), espasmos musculares incontrolables que afectan a los ojos, cabeza y torso (coreoatetosis), u otros movimientos inusuales como sacudidas, espasmos o rigidez.
- En personas con epilepsia, crisis más frecuentes.
- En personas que padecen la enfermedad de Parkinson, empeoramiento de los síntomas.
- Reacción similar al lupus (los síntomas pueden incluir: dolor de espalda o articulaciones los cuales pueden ir algunas veces acompañados de fiebre y/o enfermedad generalizada).

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos han aparecido en un reducido número de personas, pero su frecuencia exacta es desconocida:

- Se han comunicado alteraciones óseas que incluyen osteopenia y osteoporosis (disminución del espesor del hueso) y fracturas. Consulte con su médico o farmacéutico si ha tomado antiepilépticos durante un tiempo prolongado, si tiene un historial de osteoporosis o si toma esteroides.
- Pesadillas.

¿Cómo conservar LAMOCAS XR?

- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación extendida, los dos últimos de uso hospitalario

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Si Ud. toma dosis mayores de LAMOCAS XR de las que debiera

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACION.

Certificado N ° 45.889

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-05564258 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 19:08:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 19:08:40 -03:00