



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **5895**

BUENOS AIRES, 30 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018493-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DAFEX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES conteniendo LAMOTRIGINA 5 mg; LAMOTRIGINA 25 mg; LAMOTRIGINA 50 mg; LAMOTRIGINA 100 mg; LAMOTRIGINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 50.618.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

KB



DISPOSICIÓN N° 5895

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 448 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DAFEX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES conteniendo LAMOTRIGINA 5 mg; LAMOTRIGINA 25 mg; LAMOTRIGINA 50 mg; LAMOTRIGINA 100 mg; LAMOTRIGINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 50.618 y Disposición N° 0356/03, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 372 a 447.

MB

9



DISPOSICIÓN N° **5895**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0356/03 los prospectos autorizados por las fojas 372 a 397, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.618 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018493-10-9

DISPOSICIÓN N° **5895**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

MS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...**5.8.9.5**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.618 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DAFEX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES conteniendo LAMOTRIGINA 5 mg; LAMOTRIGINA 25 mg; LAMOTRIGINA 50 mg; LAMOTRIGINA 100 mg; LAMOTRIGINA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0356/03.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-013238-02-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 2464/04.-	Prospectos de fs. 372 a 447, corresponde desglosar de fs. 372 a 397.-

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

MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

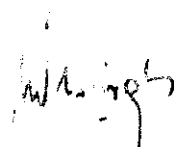
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 50.618 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de 30 AGO 2011

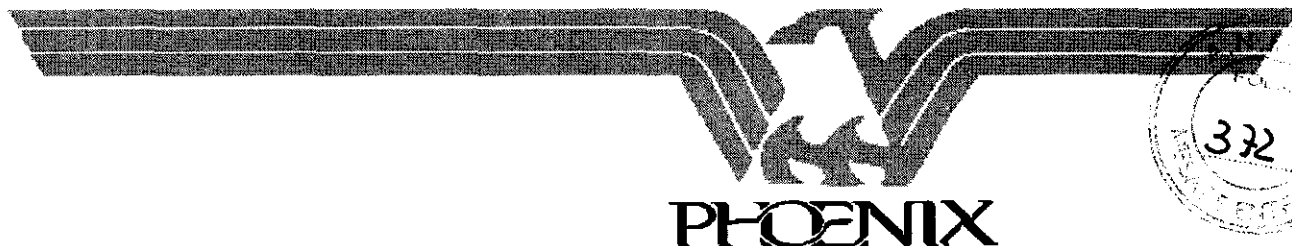
Expediente N° 1-0047-0000-018493-10-9

DISPOSICIÓN N° 5895

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9 MB



PROYECTO DE PROSPECTO

DAFEX
LAMOTRIGINA
Comprimidos dispersables

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido dispersable de **DAFEX 5 mg** contiene:

Lamotrigina 5 mg

Excipientes: carbonato de calcio 91,87 mg, hidroxipropilcelulosa 22,87 mg, silicato aluminico magnésico 13,60 mg, glicolato sódico de almidón 15,28 mg, povidona 5,10 mg, sacarina sódica 0,765 mg, esencia de banana 4,80 mg, azul brillante laca aluminica 0,15 mg, estearato de magnesio 0,60 mg.

Cada comprimido dispersable de **DAFEX 25 mg** contiene:

Lamotrigina 25 mg

Excipientes: carbonato de calcio 79,36 mg, hidroxipropilcelulosa 19,89 mg, silicato aluminico magnésico 11,82 mg, glicolato sódico de almidón 13,29 mg, povidona 4,437 mg, sacarina sódica 0,765 mg, esencia de banana 4,80 mg, amarillo laca D&C N°10 0,15 mg, estearato de magnesio 0,523 mg.

Cada comprimido dispersable de **DAFEX 50 mg** contiene:

Lamotrigina 50 mg

Excipientes: carbonato de calcio 68,51 mg, hidroxipropilcelulosa 14,89 mg, silicato aluminico magnésico 8,82 mg, glicolato sódico de almidón 7,29 mg, povidona 4,437 mg, sacarina sódica 0,765 mg, esencia de banana 4,80 mg, estearato de magnesio 0,527 mg.

Cada comprimido dispersable de **DAFEX 100 mg** contiene:

Lamotrigina 100 mg

Excipientes: carbonato de calcio 96,90 mg, hidroxipropilcelulosa 19,78 mg, silicato aluminico magnésico 7,645 mg, glicolato sódico de almidón 4,585 mg, povidona 8,875 mg, sacarina sódica 1,53 mg, esencia de banana 9,60 mg, estearato de magnesio 1,055 mg.

Cada comprimido dispersable de **DAFEX 200 mg** contiene:

Lamotrigina 200 mg

Excipientes: carbonato de calcio 193,90 mg, hidroxipropilcelulosa 39,56 mg, silicato aluminico magnésico 15,29 mg, glicolato sódico de almidón 9,17 mg, povidona 17,75 mg, sacarina sódica 3,06 mg, esencia de banana 19,20 mg, estearato de magnesio 2,11 mg.

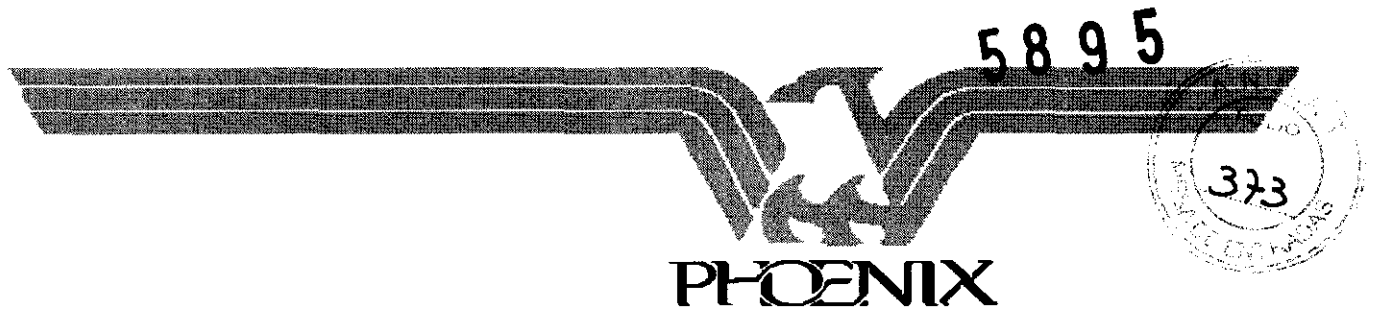
Acción terapéutica

Antiepiléptico. Efectividad clínica en el caso de Trastorno Bipolar: En 2 estudios clínicos se acopió material de la profilaxis a largo plazo de una recaída o recurrencia de episodios depresivos y/o maníacos en el caso de pacientes con trastorno bipolar (Trastorno Bipolar I).

Código ATC: N03AX09

MS

[Handwritten signature]
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Indicaciones

Epilepsia:

Adultos:

Lamotrigina comprimidos dispersables está indicado como monoterapia o terapia coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Niños:

Lamotrigina comprimidos dispersables está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

No se recomienda iniciar el tratamiento, como monoterapia, en pacientes pediátricos recientemente diagnosticados.

Luego de alcanzar el control de la epilepsia con terapia combinada, las drogas antiepilépticas concomitantes pueden ser retiradas y los pacientes pueden continuar con lamotrigina comprimidos dispersables como monoterapia.

Recordamos que no debería ser utilizado como terapia inicial sino cuando fallan otros antiepilépticos.

Trastorno Bipolar:

Prevención de los episodios depresivos en pacientes maníaco-depresivos.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que lamotrigina es un bloqueante uso-dependiente de los canales de sodio sensibles al voltaje. Esto produce un bloqueo uso y voltaje-dependiente de las descargas repetitivas continuas en neuronas cultivadas e inhibe la liberación patológica de glutamato (aminoácido que juega un papel principal en la generación de convulsiones epilépticas), como también inhibe las descargas evocadas por glutamato de los potenciales de acción.

En las pruebas diseñadas para evaluar los efectos de drogas en el SNC, los resultados obtenidos usando dosis de 240 mg de lamotrigina, administrados a voluntarios sanos, no difirieron del placebo, mientras que 1.000 mg de fenitoína ó 10 mg de diazepam independientemente, alteraron significativamente la coordinación motora visual fina y los movimientos oculares, incrementaron el movimiento corporal y produjeron efectos sedativos subjetivos.

En otro estudio, dosis únicas orales de 600 mg de carbamazepina, alteraron significativamente la coordinación motora visual fina y los movimientos oculares, como también aumentaron el movimiento corporal y la frecuencia cardíaca. Por otro lado, los resultados con lamotrigina a dosis de 150 y 300 mg no difirieron del placebo.

Farmacocinética

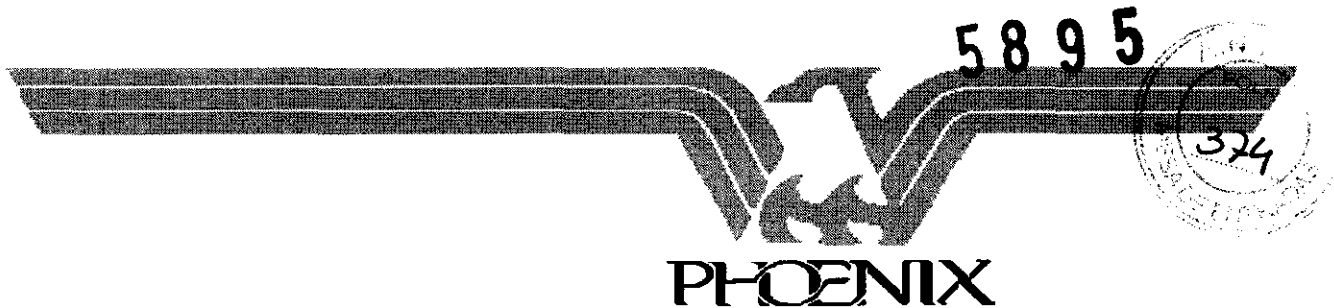
Absorción:

Lamotrigina se absorbe rápida y completamente en el intestino luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso casi inexistente. La concentración plasmática pico ocurre aproximadamente a las 2,5 hs luego de la administración oral.

El tiempo máximo de concentración es ligeramente demorado luego de las comidas, pero no afecta la absorción.

9 M3

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA



Con dosis únicas de hasta 450 mg (la mayor dosis estudiada), la farmacocinética es lineal. Existe una considerable variación inter-individual en las concentraciones máximas en estado estable, pero dentro de las concentraciones individuales la variación es muy pequeña.

Distribución:

Lamotrigina está ligada a las proteínas plasmáticas en un 55%; es muy improbable que la separación de las mismas genere toxicidad.

El volumen de distribución es de 0,92 a 1,22 l/kg.

Metabolismo:

Las enzimas que han sido identificadas como responsables del metabolismo de lamotrigina son UDP-glucuronil transferasas.

Lamotrigina induce su propio metabolismo en cantidades moderadas dependiendo de la dosis.

Sin embargo, no hay evidencia que lamotrigina afecte la farmacocinética de otras drogas antiepilépticas; los datos sugieren que es improbable que ocurran interacciones entre lamotrigina y drogas metabolizadas por las enzimas citocromo P₄₅₀.

Eliminación:

El promedio de depuración en estado estable en adultos sanos es de 39 ± 14 ml/min. La depuración de lamotrigina es principalmente metabólica con subsecuente eliminación en la orina como material glucurónido-conjugado. Aproximadamente, sólo un 2% de ese material se excreta en las heces. Menos del 10% se excreta en orina en forma inalterada.

La vida media y la depuración son independientes de la dosis. El promedio de la vida media de eliminación en adultos sanos es de 24 a 35 hs. En un estudio en pacientes con síndrome de Gilbert, el promedio de depuración fue 32% menor que los controles normales, pero los valores están dentro del rango de la población general.

La medicación concomitante altera la vida media de lamotrigina de forma muy significativa.

La vida media promedio disminuye aproximadamente 14 hs cuando se administra con drogas inductoras de la glucuronidación tales como carbamazepina y fenitoína y este promedio aumenta aproximadamente 70 hs cuando es coadministrada únicamente con valproato sódico (Ver **Posología y modo de administración e Interacciones medicamentosas**).

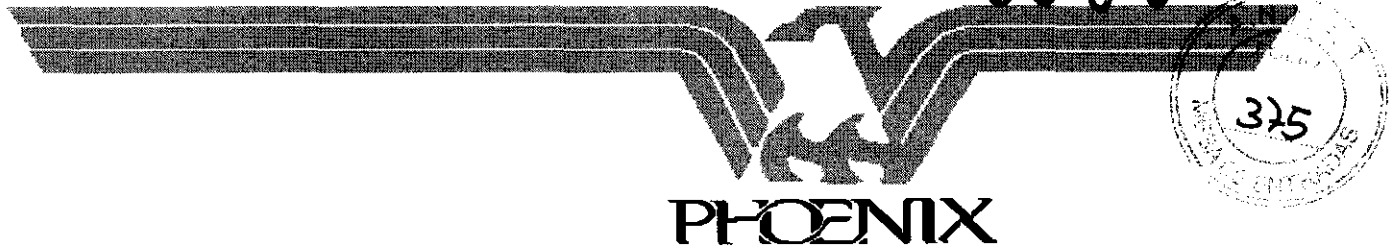
Niños:

La depuración ajustada de acuerdo con el peso corporal, es mayor en niños que en adultos, siendo estos valores más altos en niños menores de 5 años. La vida media de lamotrigina es generalmente más corta en niños que en adultos, con un valor promedio de aproximadamente 7 hs cuando se administra con drogas inductoras de enzimas como carbamazepina y fenitoína, aumentando los valores promedio de 45 a 50 hs cuando se coadministra únicamente con valproato sódico (Ver **Posología y modo de administración**).

Ancianos:

Los resultados farmacocinéticos del análisis de una población constituida por pacientes epilépticos, jóvenes y ancianos, incluidos en los mismos estudios clínicos, indicaron que la depuración de lamotrigina no tiene grandes cambios clínicamente relevantes. Luego de la administración de dosis únicas, la disminución de la depuración fue del 12%, de 35 ml/min a los 20 años a 31 ml/min a los 70 años.

La disminución luego de 48 semanas de tratamiento fue del 10%, de 41 a 37 ml/min entre los grupos de jóvenes y ancianos. Además, la farmacocinética de lamotrigina fue estudiada en 12 ancianos sanos luego de administrarle una dosis única de 150 mg. La depuración promedio en ancianos (0,39



ml/min/kg) está dentro del rango de los valores promedio de depuración (0,31 a 0,65 ml/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos, luego de dosis únicas 30-450 mg.

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay experiencia en este tipo de pacientes. Los estudios farmacocinéticos utilizando dosis únicas en pacientes con insuficiencia renal indican que la farmacocinética de lamotrigina es apenas afectada, pero las concentraciones plasmáticas del principal metabolito glucurónico aumentan cerca de 8 veces debido a la reducción de la depuración renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En un estudio farmacocinético utilizando dosis única, realizado en 24 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como control, la mediana de la depuración de lamotrigina fue 0,31; 0,24 ó 0,10 ml/min/kg en pacientes con grado A, B o C (Child-Pugh Classification) de insuficiencia hepática, respectivamente, comparado con 0,34 ml/min/kg en los controles sanos. Generalmente deberán ser usadas dosis menores en pacientes con insuficiencia hepática grado B o C (Ver Posología y modo de administración).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Los resultados de los estudios clínicos indican que lamotrigina actúa sobre los canales de sodio voltaje-dependientes de tal forma de estabilizar las membranas neuronales y prevenir la liberación patológicamente incrementada de neurotransmisores, especialmente glutamato y aspartato. Este mecanismo de acción selectivo (efecto demanda) explica el bajo potencial de sedación de la lamotrigina.

Estudios clínicos:

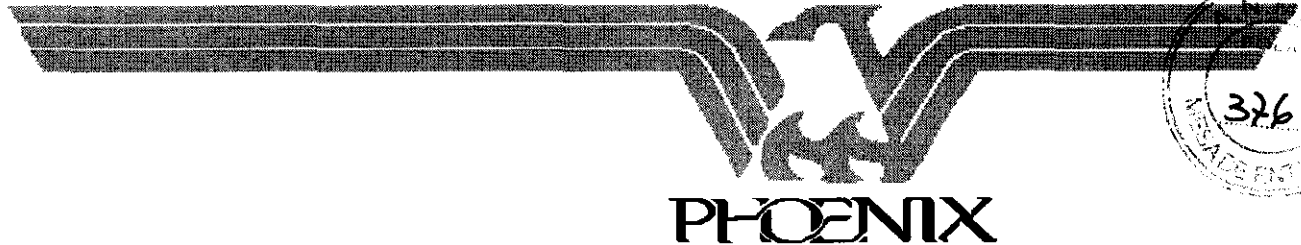
Eficacia clínica y seguridad de la terapia coadyuvante en pacientes de 1 a 24 meses de edad con convulsiones parciales:

La efectividad de lamotrigina como terapia coadyuvante en pacientes de 1 a 24 meses de edad con convulsiones parciales fue evaluada en un estudio de adición controlado con placebo, multicéntrico a doble ciego (estudio LAM20006). Lamotrigina se adicionó a 1 ó 2 drogas anticonvulsivantes durante la fase abierta (n=177).

Lamotrigina se administró en días alternados o una vez al día si una dosis inicial total o en etapa de titulación requirió menos de 2 mg. Los niveles en suero fueron medidos al final de 2 semanas de titulación y la dosis subsiguiente fue reducida o no aumentada si la concentración excedía los 0,41 µg/ml, concentración esperada en adultos en este punto de tiempo. Reducciones de dosis de hasta 90% fueron requeridas en algunos pacientes al final de la semana 2. Si valproato era empleado como droga anticonvulsivante, lamotrigina era adicionada sólo luego que el infante hubiera estado con valproato por 6 meses sin anomalías en los tests de función hepática. La seguridad y eficacia de lamotrigina no ha sido evaluada en pacientes que pesan menos de 6,7 kg, y que toman valproato u otra droga anticonvulsivante aparte de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, o primidona.

Los pacientes que alcanzaron un 40% o más en la reducción de la frecuencia de convulsiones parciales (n=38) fueron randomizados para la retirada gradual a placebo (n=19) o bien para continuar con lamotrigina (n=19) por hasta 8 semanas. El criterio de valoración primario de eficacia se basó en la diferencia en la proporción de sujetos que recibieron lamotrigina o placebo quienes reunieron criterios definidos de escape. El criterio de escape permitía la discontinuación de los sujetos del estudio si sus condiciones de epilepsia mostraban cualquier signo de deterioro clínico. No se alcanzó significación estadística en el criterio de valoración primario, sin embargo, menos pacientes

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 PODERADO



reunieron el criterio de escape con lamotrigina (58%) comparado con placebo (84%) y les tomó un tiempo mayor para cumplir el criterio de escape (42 versus 22 días). El perfil de eventos adversos fue similar al observado en niños de mayor edad.

Eficacia clínica en trastorno bipolar:

En 2 estudios clínicos a largo plazo, fue demostrada la profilaxis de la recaída o recurrencia de episodios depresivos y/o maniacos en pacientes con trastorno bipolar (trastorno bipolar I). Los ensayos eran multicéntricos, doble-ciego, doble-enmascaramiento, controlado por placebo o por litio y randomizados. Tan pronto como los pacientes estuvieron estabilizados luego de la monoterapia con lamotrigina o terapia coadyuvante con otra medicación psicotrópica, los mismos fueron ubicados aleatoriamente en diferentes grupos de tratamiento: Lamotrigina (50; 200; 400 mg/día o 100 a 400 mg/día), litio (niveles séricos de 0,8 a 1,1 mU/ml) o placebo. El período máximo de tratamiento fue de 72 semanas (18 meses). El tratamiento se continuó hasta el siguiente episodio (maníaco o depresivo) en donde fuera necesaria intervención adicional (terapia adicional con drogas o terapia con electroshock).

El punto final primario fue el tiempo transcurrido hasta el episodio con tratamiento adicional (terapia con drogas o con electroshock). Luego de la evaluación de los datos, incluyendo la evaluación de la información de pacientes que abandonaron el tratamiento antes de la intervención, se observó que el tiempo hasta un episodio depresivo fue más largo en pacientes a los que se les administró lamotrigina que en los pacientes a los que les fue administrado placebo. Las terapias individuales no mostraron diferencias estadísticamente significativas en términos de la ocurrencia de episodios maniacos/hipomaniacos o mixtos.

Cerca del 30% de los pacientes en ambos estudios fueron de "cicladores rápidos" (4 a 6 episodios por año).

En los estudios clínicos no fueron observadas diferencias significativas entre la terapia con lamotrigina o placebo en la tendencia a la desestabilización, manía o hipomanía.

Posología y modo de administración

Los comprimidos dispersables de lamotrigina pueden ser masticados, diluidos en una pequeña cantidad de agua (cantidad suficiente como para cubrir totalmente el comprimido) o deglutidos enteros con un poco de agua.

Las dosis terapéuticas deberán ser ajustadas de acuerdo con el peso del niño, el cual deberá ser monitoreado para adecuar las dosis con esta variable.

Si la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo: Uso en niños y pacientes con insuficiencia hepática) no equivale a comprimidos enteros, deberá ser administrada la dosis menor en comprimidos enteros cercana a la dosis calculada.

Cuando las drogas antiepilépticas concomitantes son retiradas para usar lamotrigina comprimidos dispersables como monoterapia, o son adicionadas otras drogas antiepilépticas a regímenes de tratamiento conteniendo lamotrigina comprimidos dispersables, deberá considerarse el efecto que éstas pueden tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**).

La dosis no debe exceder la indicada en la fase de titulación de tal forma de prevenir el desarrollo de erupción cutánea. De allí en adelante la dosis debe ser incrementada hasta que el efecto óptimo sea alcanzado.

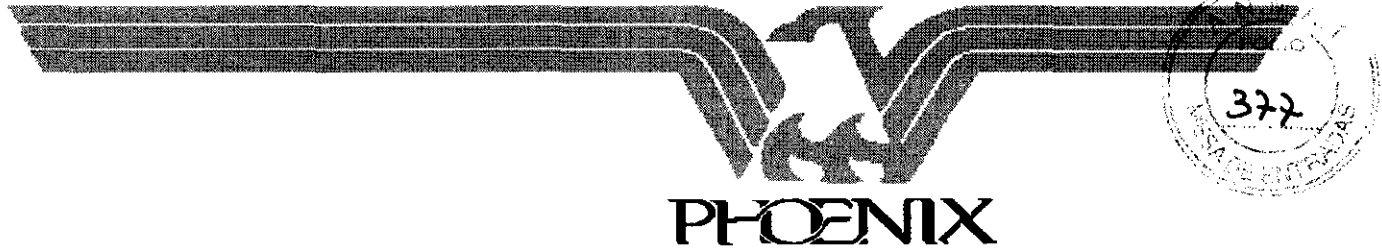
Epilepsia:

- *Dosis en monoterapia:*

Adultos y niños mayores de 12 años (Ver Tabla 1):

MB

Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



La dosis inicial recomendada como monoterapia es de 25 mg una vez por día durante dos semanas; seguido de 50 mg una vez al día por otras dos semanas. Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 50-100 mg cada una o dos semanas, hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr un resultado óptimo es de 100-200 mg/día en una o dos tomas diarias. Algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 500 mg/diarios de **DAFEX** comprimidos dispersables para obtener la respuesta deseada.

La dosis inicial y las subsecuentes dosis escalonadas **no** deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (Ver **Advertencias**).

- *Dosis en terapia de adición o terapia adjunta coadyuvante:*

Adultos y niños mayores de 12 años:

En aquellos pacientes que están tomando valproato de sodio, con o sin cualquier otra droga antiepiléptica, la dosis inicial de **DAFEX** comprimidos dispersables es de 25 mg en días alternados, durante 2 semanas, continuando con 25 mg una vez al día durante 2 semanas más. Posteriormente, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 25-50 mg cada una o dos semanas, hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis diaria usual de mantenimiento para lograr una óptima respuesta es de 100-200 mg/día administrados una o dos veces al día.

En aquellos pacientes que están tomando concomitantemente drogas antiepilépticas u otras medicaciones (Ver **Interacciones medicamentosas**) que inducen la glucuronidación de la **DAFEX** con o sin otras drogas antiepilépticas (excepto valproato), la dosis inicial de lamotrigina comprimidos dispersables es de 50 mg una vez al día durante 2 semanas, siguiendo con 100 mg diarios administrados en 2 tomas diarias durante 2 semanas más.

Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 100 mg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento, con la cual se obtiene una óptima respuesta es de 200-400 mg/día, administrados en dos tomas diarias.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de **DAFEX** comprimidos dispersables para encontrar la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**), la dosis inicial de **DAFEX** es 25 mg una vez al día durante dos semanas, continuando con 50 mg una vez al día durante dos semanas. Por lo tanto, la dosis debería incrementarse por un máximo de 50 a 100 mg cada una a dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para alcanzar una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias.

Tabla 1. Dosis recomendadas para adultos y mayores de 12 años.

Tipo de Tratamiento	Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de mantenimiento
Monoterapia	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o en dos tomas diarias) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las mismas deberán ser incrementadas 50-100 mg cada una o dos semanas.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



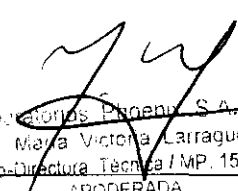
Tipo de Tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de mantenimiento
Terapia de adición con valproato con o sin otras medicaciones concomitantes		12,5 mg (25 mg administrados en días alternados)	25 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o en dos tomas diarias) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las mismas deberán ser incrementadas 25-50 mg cada una o dos semanas.
Terapia de adición sin valproato	Este régimen de dosificación debería ser usado con: Fenitoina Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de la lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	50 mg (una vez al día)	100 mg (en dos tomas diarias)	200-400 mg (en dos tomas diarias) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las mismas deberán ser incrementadas 100 mg cada una o dos semanas.
	Este régimen de dosificación debe ser utilizado con otros medicamentos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de la lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o en dos tomas diarias) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las mismas deberán ser incrementadas 50-100 mg cada una o dos semanas.
En pacientes que toman anticonvulsivantes donde se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas), debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para el uso concurrente de lamotrigina con valproato.				

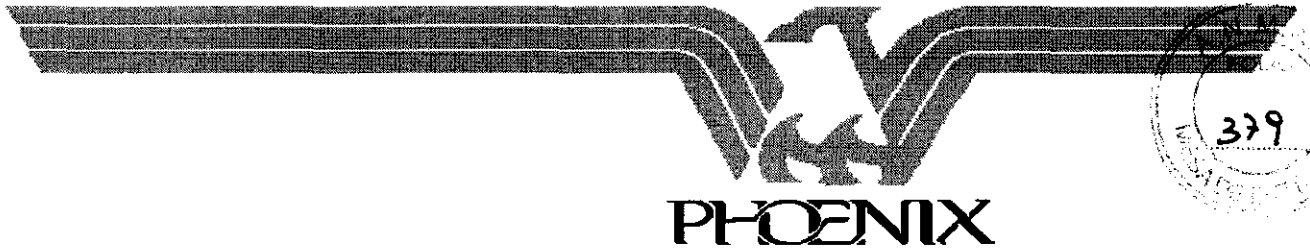
La dosis inicial recomendada y las subsecuentes dosis escalonadas no deben ser excedidas, debido al riesgo de erupción (Ver **Advertencias**).

Niños de 2 a 12 años (Ver Tabla 2):

En aquellos pacientes que estén tomando valproato, con o sin cualquier otra droga antiepiléptica, la dosis inicial de lamotrigina comprimidos dispersables es de 0,15 mg/kg/día, administrado una vez al día durante 2 semanas. Luego, 0,3 mg/kg/día administrado una vez al día por dos semanas más. Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 0,3 mg/kg cada una o dos semanas hasta encontrar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento utilizada para obtener óptimos resultados es de 1-5 mg/kg/día, administrada una vez al día o dividida en dos dosis, hasta un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que están tomando concomitantemente drogas antiepilépticas u otras medicaciones (Ver **Interacciones medicamentosas**) que inducen la glucuronidación de DAFEX con o sin otras drogas antiepilépticas (excepto valproato), la dosis inicial de lamotrigina comprimidos


 Laboratorios Phoenix S.A.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



dispersables es de 0,6 mg/kg/día, administrada en 2 tomas diarias durante 2 semanas, seguido con 1,2 mg/kg/día administrados en 2 tomas diarias durante 2 semanas más. Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 1,2 mg/kg cada una o dos semanas hasta encontrar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener una respuesta óptima es de 5-15 mg/kg/día dividida en 2 dosis diarias, hasta un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**), la dosis inicial de lamotrigina es 0,3 mg/kg/día una vez al día o en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida de 0,6 mg/kg/día una vez al día o en dos tomas diarias durante dos semanas. Por lo tanto, la dosis debería incrementarse por un máximo de 0,6 mg/kg cada una a dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para alcanzar una respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 200 mg/día.

Tabla 2: Dosis recomendadas para niños entre 2 y 12 años (dosis diaria total en mg/kg/día) en terapia combinada.

Tipo de Tratamiento		Semanas 1 – 2	Semanas 3 – 4	Dosis de mantenimiento
Terapia de adición con valproato con o sin otras medicaciones concomitantes		0,15 mg/kg* (una vez al día)	0,3 mg/kg (una vez al día)	0,3 mg/kg aumentando cada una o dos semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg (Una vez al día o en dos tomas diarias) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia de adición sin valproato	Este régimen de dosificación debería ser usado con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona	0,6 mg/kg (en dos tomas diarias)	1,2 mg/kg (en dos tomas diarias)	1,2 mg/kg aumentando cada 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 5-15 mg/kg (una vez al día o en dos tomas diarias) hasta un máximo de 400 mg/día.
	O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas). Este régimen de dosificación debe ser utilizado con otros medicamentos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	0,3 mg/kg (una o en dos tomas diarias)	0,6 mg/kg (una o en dos tomas diarias)	0,6 mg/kg aumentando cada una o dos semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1-10 mg/kg (una vez al día o en dos tomas diarias) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman anticonvulsivantes donde se desconoce la interacción farmacocinética con DAFEX (Ver Interacciones medicamentosas), debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para el uso concurrente de DAFEX con valproato.				



*Si la dosis diaria calculada en pacientes tomando valproato es 2,5 a 5 mg, durante las dos primeras semanas debería administrarse 5 mg en días alternados. Si la dosis diaria calculada en pacientes tomando valproato es menor a 2,5 mg no debería administrarse **DAFEX**. No es posible precisar la terapia inicial con **DAFEX** usando las dosis recomendadas en pacientes pediátricos con un peso por debajo de 17 kg.

La dosis inicial y las subsecuentes dosis escalonadas **no** deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (Ver **Advertencias**).

Es probable que los pacientes entre 2 y 6 años requieran una dosis de mantenimiento en el límite superior a la recomendada.

Niños menores de 2 años:

DAFEX no ha sido estudiada como monoterapia en niños menores de 2 años de edad o como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. La seguridad y eficacia de **DAFEX** como terapia de adición de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años no ha sido establecida (Ver Estudios clínicos). Por lo tanto, **DAFEX** no está recomendado en niños menores de 2 años de edad.

Trastorno Bipolar:

El uso de **DAFEX** está recomendado en pacientes maniaco-depresivos con riesgo de episodios depresivos.

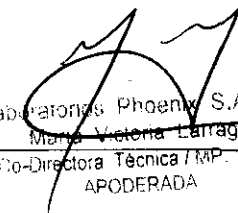
La terapia coadyuvante es recomendada para la prevención de episodios de manía, puesto que la eficacia de **DAFEX** en manía no ha sido establecida concluyentemente.

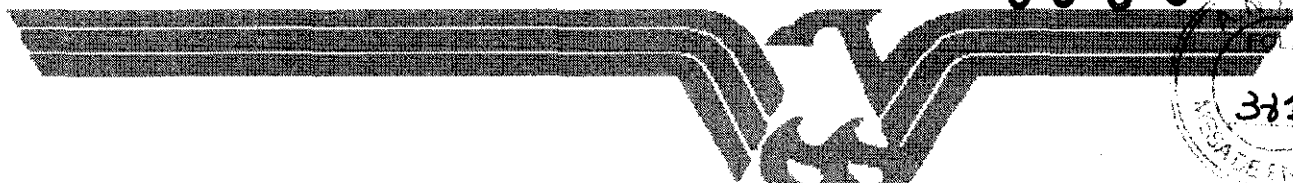
El siguiente régimen de titulación involucra el aumento de la dosis hasta la dosis de mantenimiento en alrededor de seis semanas (Ver Tabla 3), después de las cuales otras drogas psicotrópicas o antiepilépticas pueden ser retiradas, si esto fuera necesario (Ver Tabla 4).

Dosis para adultos (mayores de 18 años):

Tabla 3. Régimen de titulación hasta la dosis de mantenimiento.

Tipo de tratamiento	Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Semana 5	Dosis de mantenimiento (Semana 6)**
a) Terapia coadyuvante con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo: Valproato.	12,5 mg/día (25 mg en días alternados)	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (en una dosis única o en dos dosis divididas)	100 mg/día Dosis máxima diaria de 200 mg. En una dosis única o en dos dosis divididas.
b) Terapia coadyuvante con inductores de la glucuronidación de lamotrigina pero sin inhibidores como el valproato. Este régimen de dosificación debería ser usado con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la	50 mg/día (en una dosis única)	100 mg/día (en dos dosis divididas)	200 mg/día (en dos dosis divididas)	300 mg/día si es necesario puede ser incrementada a 400 mg/día en la semana 7. En dos dosis divididas.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP: 15571
 APODERADA



PHOENIX

Tipo de tratamiento	Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Semana 5	Dosis de mantenimiento (Semana 6)**
glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).				
c) Monoterapia con lamotrigina o Terapia coadyuvante con otros medicamentos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina.	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (en una dosis única o en dos dosis divididas)	100 mg/día (en una dosis única o en dos dosis divididas)	200 mg/día, puede variar entre 100 mg/día y 400 mg/día. En una dosis única o en dos dosis divididas.
Si son utilizadas drogas antiepilépticas adicionales cuyas interacciones con DAFEX son desconocidas, deberá seguirse el régimen de dosificación para terapia adjunta coadyuvante con valproato.				

** La dosis de mantenimiento puede variar de acuerdo a la respuesta clínica.

a) Terapia coadyuvante con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo: Valproato: En pacientes que toman concomitantemente inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina como el valproato, la dosis inicial de **DAFEX** es 25 mg en días alternados durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día durante dos semanas. La dosis debería incrementarse a 50 mg una vez al día (o dividida en dos tomas diarias) en la semana 5. La dosis usual para alcanzar una respuesta óptima es 100 mg/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias. Sin embargo, la dosis puede ser incrementada hasta 200 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica.

b) Terapia coadyuvante con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que no toman inhibidores como el valproato: Este régimen de dosificación debería ser usado con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otras drogas conocidas por inducir la glucuronidación de la lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**). En pacientes que actualmente toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina y no toman valproato, la dosis inicial de **DAFEX** es 50 mg una vez al día durante dos semanas, seguida de 100 mg/día dividido en dos tomas diarias por dos semanas. La dosis debería incrementarse a 200 mg/día dividida en dos tomas diarias en la semana 5. La dosis puede incrementarse en la semana 6 a 300 mg/día, sin embargo, la dosis usual para alcanzar la respuesta óptima es 400 mg/día dividida en dos tomas diarias, la cual puede ser administrada desde la semana 7.

c) Monoterapia con lamotrigina o terapia coadyuvante con otros medicamentos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**): La dosis inicial de **DAFEX** es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguido de 50 mg una vez al día (o divididas en dos dosis) por dos semanas. La dosis debería incrementarse a 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual para alcanzar la respuesta óptima es 200 mg/día una vez al día o dividido en dos dosis. Sin embargo, en los estudios clínicos se utilizaron dosis entre 100 y 400 mg.

Tan pronto como la dosis de mantenimiento óptima y la estabilización de la enfermedad precedente han sido alcanzadas, otras medicaciones psicotrópicas pueden ser retiradas como se muestra en el siguiente régimen. (Ver Tabla 4).

MVB

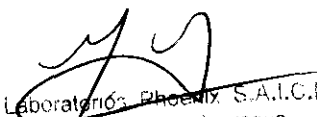

 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15574
 APODERADA

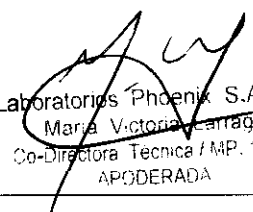


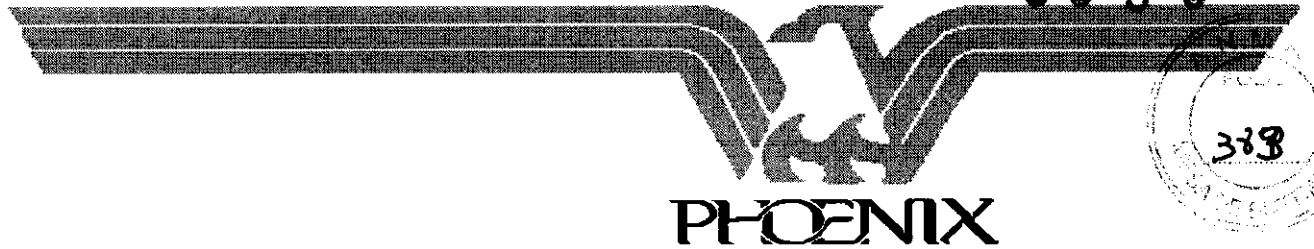
Tabla 4. Régimen de dosificación luego de la discontinuación de la terapia coadyuvante con drogas psicotrópicas o antiepilépticas.

Tipo de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
a) Después de la discontinuación de otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	Cumplir con la dosis de mantenimiento del régimen de titulación – 200 mg/día. En dos dosis divididas (Rango 100-400 mg).		
b) Después de la discontinuación de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis de mantenimiento.	400 mg/día	300 mg/día	200 mg/día
Este régimen de dosificación debería ser usado con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona	300 mg/día	225 mg/día	150 mg/día
O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	200 mg/día	150 mg/día	100 mg/día
c) Después de la discontinuación de un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo: Valproato.	Duplicar la dosis de mantenimiento, sin exceder los 100 mg/semana. Por ejemplo: La dosis de mantenimiento de 100 mg/día es incrementada a 200 mg/día en la primera semana.	Mantener la dosis por ejemplo: 200 mg/día. En dos dosis divididas.	
Si son utilizadas drogas antiepilépticas adicionales cuyas interacciones con lamotrigina son desconocidas, el régimen de tratamiento recomendado para DAFEX es mantener la dosis actual inicialmente y ajustar el tratamiento con DAFEX en base a la respuesta clínica.			

*La dosis puede ser incrementada a un máximo de 400 mg/día.

a) Luego del retiro de terapia coadyuvante con otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**). La dosis de mantenimiento del régimen de titulación debería mantenerse durante el retiro de la medicación concomitante.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica / MP. 1557.
 APODERADA



b) Luego de la discontinuación de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina. Este régimen de dosificación debería ser usado con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona u otras drogas que inducen la glucuronidación de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**).

La dosis de **DAFEX** debería reducirse gradualmente alrededor de las 3 semanas luego de la discontinuación del inductor de la glucuronidación dependiendo de la dosis de mantenimiento individual.

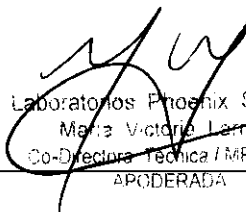
c) Luego de la discontinuación de un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo: Valproato.

La dosis de mantenimiento original de **DAFEX** debería aumentarse al doble luego del retiro del valproato.

Sobre la base de los hallazgos a partir de estudios de interacción de drogas, fueron hechas las siguientes recomendaciones:

Tabla 5. Régimen de dosificación cuando una droga psicotrópica es incorporada.

Régimen de tratamiento	Dosis de estabilización actual de lamotrigina	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
a) Terapia coadyuvante con otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	Mantener la dosis de mantenimiento del régimen de titulación - 200 mg/día. La dosis puede variar entre 100-400 mg/día.			
b) Terapia coadyuvante con un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, en pacientes que no toman valproato y dependiendo de la dosis inicial de lamotrigina.	200 mg/día	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día
Este régimen de dosificación debería ser usado con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona	150 mg/día	150 mg/día	225 mg/día	300 mg/día
O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones medicamentosas).	100 mg/día	100 mg/día	150 mg/día	200 mg/día
c) Terapia coadyuvante con un inhibidor de la glucuronidación	200 mg/día	100 mg/día	Mantener esta dosis (100 mg/día)	


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



Régimen de tratamiento	Dosis de estabilización actual de lamotrigina	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
de lamotrigina, por ejemplo: Valproato, dependiendo de la dosis inicial de lamotrigina.	300 mg/día	150 mg/día	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
Si son utilizadas drogas antiepilépticas adicionales cuyas interacciones con lamotrigina son desconocidas, deberá seguirse el régimen de dosificación para terapia coadyuvante con valproato.				

Discontinuación del tratamiento con lamotrigina en pacientes con Trastorno Bipolar:

En estudios clínicos no se observaron diferencias entre lamotrigina y placebo en relación a la frecuencia, severidad o naturaleza de los efectos adversos luego de la interrupción abrupta del tratamiento. De aquí que, el tratamiento con lamotrigina puede discontinuarse sin una reducción gradual de la dosis.

Dosis para Niños y Adolescentes (Menores de 18 años de edad):

DAFEX no está indicado en el Trastorno Bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. (Ver **Precauciones**). La seguridad y eficacia en Trastorno Bipolar no ha sido evaluada en este grupo etario.

Recomendaciones generales de dosis:

Mujeres tomando anticonceptivos hormonales:

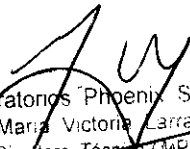
a) Inicio de la terapia con **DAFEX** en pacientes que ya utilizan anticonceptivos hormonales: Aunque un anticonceptivo oral ha demostrado aumentar la depuración de lamotrigina (Ver **Advertencias, Precauciones e Interacciones medicamentosas**), no es necesario ajustar el régimen de titulación de **DAFEX**, solamente basado en el uso de anticonceptivos orales. El régimen de titulación debería seguir los lineamientos basados en la utilización conjunta si lamotrigina se adiciona a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si lamotrigina es adicionada en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina (Ver Tabla 1 para epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

b) Inicio de la terapia con anticonceptivos orales en pacientes que ya están tomando dosis de mantenimiento con lamotrigina y no toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

La dosis de mantenimiento con **DAFEX** necesitará en la mayoría de los casos incrementarse hasta dos veces (Ver **Advertencias, Precauciones e Interacciones medicamentosas**). Se recomienda que desde el momento en que se inicia el anticonceptivo hormonal, la dosis de lamotrigina sea incrementada en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo a la respuesta clínica individual. Los aumentos de dosis no deben exceder estos valores, a menos que la respuesta clínica respalde un incremento mayor.

c) Interrupción del uso de anticonceptivos orales en pacientes que toman dosis de mantenimiento de **DAFEX** y no utilizan inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

La dosis de mantenimiento con **DAFEX** necesitará en la mayoría de los casos reducirse hasta un 50% (Ver **Advertencias, Precauciones e Interacciones medicamentosas**). Se recomienda la

9 MB

 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP 1557
 APODERADA



disminución gradual de la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana (a una tasa que no exceda el 25% de la dosis diaria total por semana) en un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

Uso con atazanavir/ritonavir:

Si bien atazanavir/ritonavir han demostrado reducir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (ver **Interacciones medicamentosas**), no son necesarios ajustes en el régimen de titulación de **DAFEX** basado solamente en el uso de atazanavir/ritonavir. El régimen de titulación debería seguir los lineamientos basados en la utilización conjunta si **DAFEX** se adiciona a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si **DAFEX** se adiciona en ausencia de valproato o un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que están tomando las dosis de mantenimiento de **DAFEX** y no están tomando inductores de la glucuronidación, puede ser necesario que la dosis de **DAFEX** se incremente si se adiciona atazanavir/ritonavir, o se reduzca si se discontinúa atazanavir/ritonavir.

Ancianos (mayores de 65 años):

No se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de lamotrigina en este grupo etario no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

Insuficiencia hepática:

Las dosis iniciales, escalonadas y de mantenimiento, generalmente deberán ser reducidas aproximadamente en 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) y en 75% en severa (Child-Pugh grado C). Las dosis escalonadas y de mantenimiento deberán ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica.

Insuficiencia renal:

No hay suficiente experiencia acerca del uso de lamotrigina en casos de deterioro de la función renal.

Contraindicaciones

Lamotrigina comprimidos dispersables está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lamotrigina o a cualquier otro componente de la formulación.

Debido a que la lamotrigina es excretada a través de los riñones luego de ser metabolizada en el hígado no debe ser administrada a pacientes con deterioro de la función renal hasta tanto los estudios correspondientes estén disponibles.

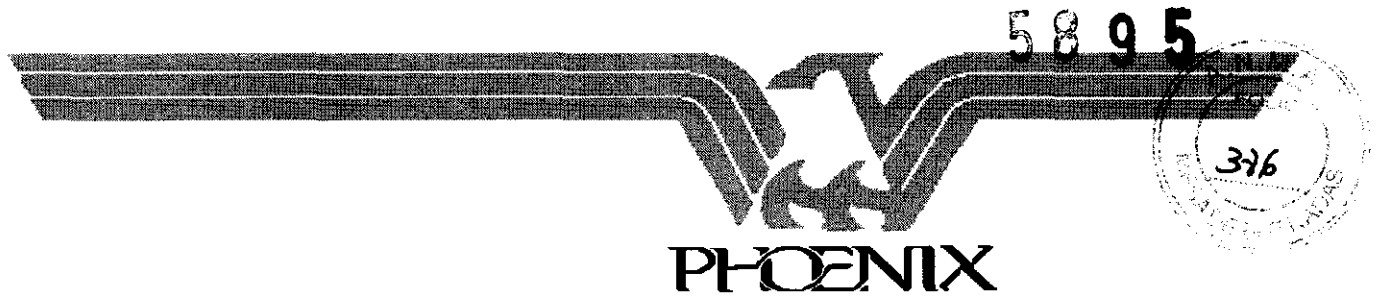
No se tiene la experiencia necesaria con niños de menos de 2 años de edad.

Advertencias

Erupción cutánea

Han sido reportadas reacciones adversas de piel que generalmente han ocurrido dentro de las primeras 8 semanas, luego de iniciar el tratamiento con lamotrigina (lamotrigina comprimidos dispersables). La mayoría de las erupciones han sido leves y autolimitantes, aunque han sido informadas erupciones cutáneas serias que requirieron hospitalización y discontinuación de lamotrigina comprimidos dispersables. Las mismas incluyeron erupciones potencialmente amenazadoras para la vida como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Ver **Reacciones adversas**).


 Laboratorios Phoenix S.A.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica N.º 1557
 APODERADA



En estudios que incluían adultos que utilizaban dosis recomendadas de lamotrigina comprimidos dispersables, la incidencia de erupciones cutáneas serias es aproximadamente de 1 en 500 pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos han sido reportados como síndrome de Stevens-Johnson (1 en 1.000).

El riesgo de erupciones cutáneas serias en niños es mayor que en adultos.

Los datos disponibles de estudios realizados sugieren que la incidencia en niños, de erupciones asociadas con hospitalización, varía de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, el cuadro inicial eruptivo puede ser confundido con una infección, los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción al fármaco en aquellos que desarrollan síntomas eruptivos y fiebre durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Además, el riesgo global de erupción parece estar íntimamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de lamotrigina y dosis mayores que las escalonadas recomendadas para la terapia con lamotrigina comprimidos dispersables (Ver **Posología y modo de administración**).

- Uso concomitante con valproato (Ver **Posología y modo de administración**).

Se requiere tener precaución cuando se trata a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas (rash) a otras drogas antiepilépticas, ya que la frecuencia de erupciones cutáneas no serias luego del tratamiento con lamotrigina fue tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen erupción, deberán ser evaluados rápidamente y lamotrigina retirada inmediatamente, excepto que la erupción esté claramente **no** relacionada con la droga.

También ha sido reportada erupción como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y hepáticas, y meningitis aséptica (Ver **Reacciones adversas**). El síndrome presenta un amplio espectro de severidad clínica y raramente puede conducir a coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica. Es importante destacar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (ejemplo: fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aún sin que la erupción sea evidente. Si estos signos o síntomas están presentes el paciente deberá ser inmediatamente evaluado y lamotrigina comprimidos dispersables discontinuado, si no pudo establecerse una etiología alternativa.

La meningitis aséptica revirtió con la discontinuación de la medicación en la mayoría de los casos, pero fue recurrente en un número de casos con una nueva exposición a lamotrigina. Una reexposición resultó en un rápido retorno de los síntomas que frecuentemente fueron más severos. No debe iniciarse nuevamente lamotrigina en pacientes quienes han discontinuado debido a meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

La asociación con valproato debe ser estrictamente evaluada y no como tratamiento inicial.

Riesgo de suicidio

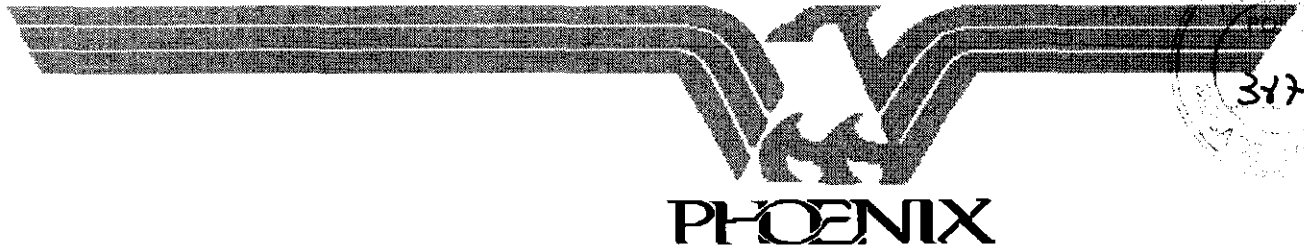
Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (Riesgo relativo ajustado 1,8; 95% IC: 1,2; 2,7).

MB
Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / M.P. 1557

APODERADA



El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Deterioro clínico en trastorno bipolar

Los pacientes que reciben lamotrigina para el trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para determinar deterioro clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) e intencionalidad suicida, especialmente al inicio de un curso de tratamiento o cuando se realicen cambios en la dosis. Algunos pacientes, como aquellos con una historia de comportamientos o pensamientos suicidas, adultos jóvenes, y aquellos pacientes que manifiestan un grado significativo de ideas suicidas antes del inicio del tratamiento, pueden encontrarse en mayor riesgo de padecer pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento.

Los pacientes (y las personas que los cuidan) deben estar alerta acerca de la necesidad de monitorear cualquier deterioro de su condición (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideas/comportamientos suicidas o pensamientos de autoagresión, y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas se presentan.

Se deberá evaluar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo posiblemente la discontinuación de la medicación, en pacientes que experimentan deterioro clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideas/comportamientos suicidas, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no fueron parte de los síntomas iniciales del paciente.

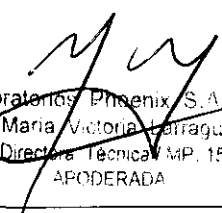
Anticonceptivos hormonales

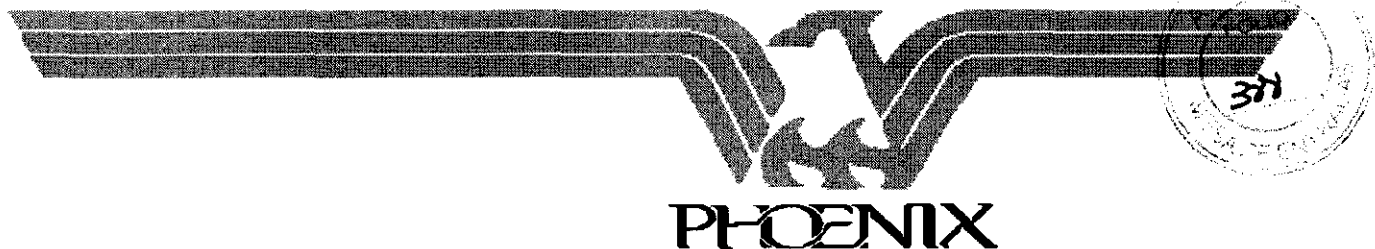
Efectos de los anticonceptivos hormonales en la eficacia de lamotrigina:

Una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) ha demostrado incrementar aproximadamente dos veces la depuración de lamotrigina, resultando en una disminución de los niveles de lamotrigina (Ver **Interacciones medicamentosas**). Luego de la titulación, se necesitará en la mayoría de los casos, mayores dosis de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para alcanzar la máxima respuesta terapéutica. En mujeres que no han tomado un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y toman anticonceptivos hormonales que incluyen la inactivación de la medicación durante una semana, los incrementos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina ocurrirán en dicha semana. Estos incrementos serán mayores cuando los incrementos en la dosis de lamotrigina se realizan en los días anteriores o durante la semana de inactivación. Para las instrucciones en la dosificación Ver *Recomendaciones generales de dosis*, **Posología y modo de administración**.

Los médicos deberían ejercitar apropiadamente el manejo clínico de mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamotrigina y en la mayoría de los casos, se necesitará ajustar la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos con terapia de reemplazo hormonal (HRT), aunque similarmente pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.


 Laboratorios Phoenix, S.A.L.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica M.P. 1557;
 APODERADA



Efectos de lamotrigina en la eficacia de los anticonceptivos hormonales

Un estudio de interacción en 16 voluntarias sanas ha mostrado que cuando lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación de etinilestradiol/levonorgestrel) son administrados en forma combinada, se evidencia un incremento modesto en la depuración de levonorgestrel y cambios en la FSH y LH séricas (Ver **Interacciones medicamentosas**). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria del ovario es desconocido. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que estos cambios provoquen una disminución en la eficacia anticonceptiva en pacientes que toman preparaciones hormonales con lamotrigina. Por lo tanto, las pacientes deben ser advertidas de reportar rápidamente cambios en su ciclo menstrual, como un aumento en el sangrado.

Efectos de lamotrigina sobre los sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2)

Lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal vía proteínas OCT2 (Ver **Interacciones medicamentosas**). Esto puede resultar en niveles aumentados en plasma de ciertas drogas que son sustancialmente excretadas a través de esta ruta. No se recomienda la administración concomitante de lamotrigina con sustratos de OCT2 con un índice terapéutico estrecho, por ejemplo dofetilida.

Precauciones

Como con otras drogas antiepilépticas, la retirada abrupta de lamotrigina comprimidos dispersables en pacientes epilépticos puede provocar convulsiones de rebote. A menos que sea necesaria la retirada abrupta por razones de seguridad (ejemplo: erupción), la dosis de lamotrigina comprimidos dispersables deberá ser disminuida gradualmente durante un período de 2 semanas.

Debido al riesgo latente de suicidio, los pacientes con trastorno bipolar deberían ser monitoreados durante el tratamiento con lamotrigina.

Dihidrofolato reductasa

Lamotrigina comprimidos dispersables es un débil inhibidor de la dihidrofolato reductasa, por lo cual hay una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato en el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, durante la administración prolongada en humanos, lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio o en las concentraciones de folato sérico o en los glóbulos rojos hasta un año o en las concentraciones de folato en los glóbulos rojos hasta 5 años.

Insuficiencia renal

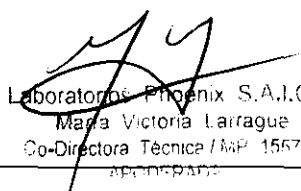
En estudios de dosis única, en pacientes con insuficiencia renal terminal, las concentraciones de lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, es probable la acumulación del metabolito glucurónico; por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal deberán ser tratados con precaución.

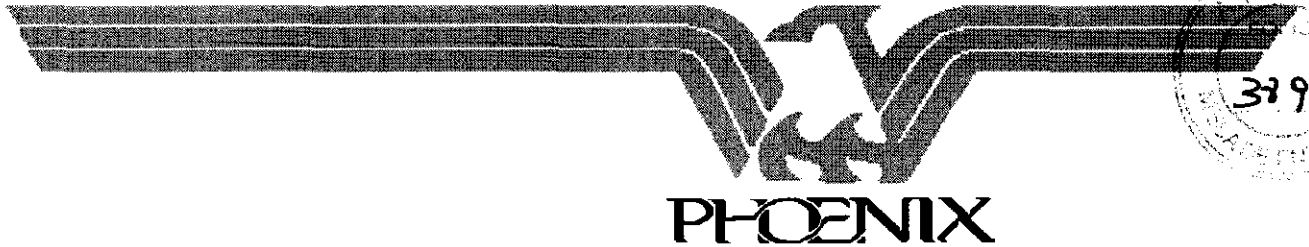
Pacientes tomando otras preparaciones que contienen lamotrigina

Lamotrigina no debe ser administrado a pacientes que reciben otros medicamentos conteniendo lamotrigina sin consultar a un profesional.

Epilepsia

Hay informes en la literatura que convulsiones severas, incluyendo status epilepticus, pueden conducir a rabiomólisis, disfunción multiorgánica y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultado fatal. Casos similares han ocurrido asociados con el uso de lamotrigina comprimidos dispersables.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MAP 1567
 aparc@phoenix.com



Trastorno Bipolar

Niños y adolescentes menores de 18 años:

El tratamiento con antidepresivos está asociado con un incremento en el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Interacciones medicamentosas

La UDP glucuroniltransferasa ha sido identificada como la enzima responsable de la glucuronidación de la lamotrigina. No hay evidencia que lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa, de enzimas hepáticas que metabolizan drogas por oxidación, y es improbable que ocurran interacciones entre la lamotrigina y drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P₄₅₀. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es moderado y es improbable que tenga consecuencias clínicamente significativas.

Tabla 6. Efectos de otras drogas en la glucuronidación de lamotrigina (Ver **Posología y modo de administración**).

Drogas que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Drogas que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Drogas que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbitona Rifampicina Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir* Combinación** de etinilestradiol / levonorgestrel	Litio Bupropión Olanzapina Oxcarbazepina Felbamato Gabapentin Levetiracetam Pregabalina Topiramato Zonisamida Aripiprazol

* Para lineamientos en posología, ver **Posología y modo de administración – Recomendaciones generales de dosis**.

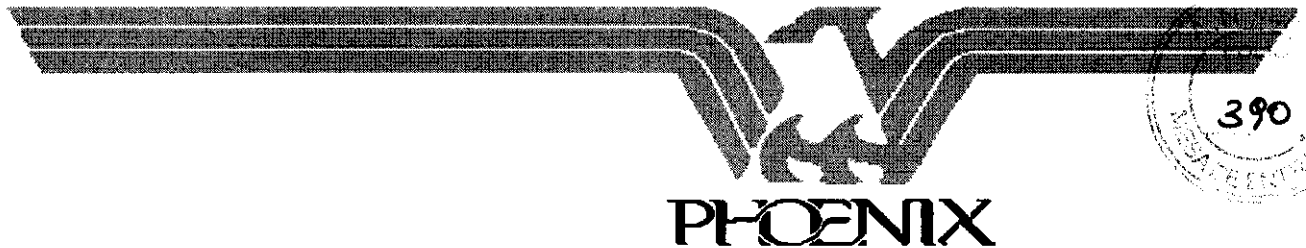
** No han sido estudiados otros anticonceptivos orales y tratamientos con HRT, aunque podrían afectar similarmente los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina; Ver **Posología y modo de administración - Recomendaciones generales de dosis - Mujeres tomando anticonceptivos hormonales y Advertencias - Anticonceptivos Hormonales**.

- Interacciones que involucran antiepilépticos (Ver **Posología y modo de administración**).

Valproato, quien inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa, en aproximadamente el doble, el promedio de la vida media de la misma.

Han sido reportados eventos relacionados con el sistema nervioso central, incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes tomando carbamazepina luego de la introducción de lamotrigina. Estos eventos habitualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar fue observado en un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

Laboratorios Phoenix S.A.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / Abril 15/11
 APODERADA



Aunque han sido reportados algunos cambios en las concentraciones plasmáticas de otras drogas antiepilépticas, estudios controlados no han mostrado evidencia de que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de drogas antiepilépticas concomitantes. La evidencia a partir de estudios *in vitro* indica que lamotrigina no desplaza a las otras drogas antiepilépticas de sus sitios de unión a las proteínas.

En un estudio en voluntarios adultos sanos usando dosis de 200 mg de lamotrigina y 1.200 mg de oxcarbazepina, oxcarbazepina no alteró el metabolismo de lamotrigina y lamotrigina no alteró el metabolismo de oxcarbazepina.

En un estudio en voluntarios sanos, la coadministración de felbamato (1.200 mg dos veces al día) con lamotrigina (100 mg dos veces al día por 10 días) no parece tener efectos relevantes en la farmacocinética de lamotrigina.

Basado en un análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos de pacientes que recibieron lamotrigina con o sin gabapentin, este último no parece cambiar el clearance aparente de lamotrigina.

La potencial interacción medicamentosa entre levetiracetam y lamotrigina fue analizada evaluando las concentraciones séricas de ambos agentes durante un estudio clínico placebo-control. La información indica que lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam, y que éste no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

La administración concomitante de pregabalina (200 mg tres veces al día) no afectó las concentraciones mínimas plasmáticas de lamotrigina en el estado estacionario. No existen interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

Topiramato no produjo cambios en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. La administración de lamotrigina resultó en un aumento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio de pacientes con epilepsia, la coadministración de zonisamida (200 a 400 mg/día) con lamotrigina (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de lamotrigina.

Aunque han sido informados cambios en las concentraciones plasmáticas de otras drogas antiepilépticas, estudios controlados no han mostrado evidencia que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de drogas antiepilépticas concomitantes. La evidencia proveniente de estudios *in vitro* indica que lamotrigina no desplaza a otras drogas antiepilépticas de los sitios de unión a proteínas.

Algunos agentes antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona), que inducen a enzimas hepáticas metabolizantes de droga, inducen el metabolismo de la glucuronidación de lamotrigina y aumentan el metabolismo de lamotrigina.

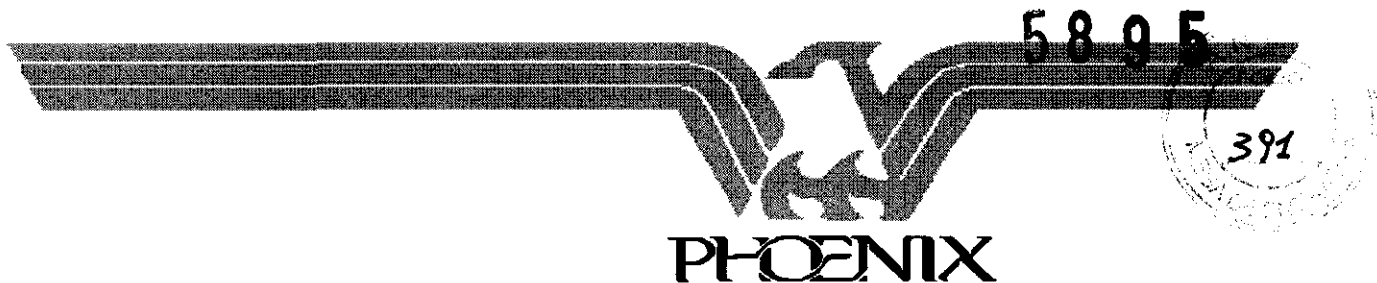
- Interacciones que involucran otros agentes psicoactivos (Ver **Posología y modo de administración**).

La farmacocinética del litio luego de la administración de 2 g de gluconato de litio anhidro dos veces al día durante 6 días a 20 voluntarios sanos no fue alterada por la coadministración de 100 mg/día de lamotrigina.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de una dosis única de lamotrigina en 12 sujetos y tuvieron solamente un ligero aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Un estudio en voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y la C_{\max} de lamotrigina en un promedio de 24% y 20% respectivamente. No se espera que un efecto de esta

9 MB
 Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
 María Victoria Benavente
 Co-Directora Técnica (R.P. 1557)
 APODERADA



magnitud sea clínicamente relevante. 200 mg de lamotrigina no afectaron la farmacocinética de olanzapina.

Las dosis orales múltiples de lamotrigina 400 mg por día no tuvieron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. A continuación de la coadministración de risperidona 2 mg con lamotrigina, 12 de 14 voluntarios informaron somnolencia comparado con 1 de 20 cuando la risperidona se administró sola, y ninguno cuando lamotrigina fue administrado sola.

En un estudio de 18 pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I, que recibieron un régimen establecido de lamotrigina (≥ 100 mg/día), las dosis de aripiprazol se aumentaron de 10 mg/día a un target de 30 mg/día durante un período de 7 días y continuó una vez al día por otros 7 días. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en C_{\max} y AUC de lamotrigina. No se espera que el efecto de esta magnitud ocasione una consecuencia clínica.

Las experiencias de inhibición *in vitro* indicaron que la formación del metabolito primario de lamotrigina, el 2-N-glucurónido, fue mínimamente afectada por la coincubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. La información acerca del metabolismo de bufuralol a partir de datos del microsoma hepático humano sugiere que lamotrigina no reduce la depuración de drogas eliminadas predominantemente por CYP2D6. Los resultados de los experimentos *in vitro* también sugieren que es poco probable que la depuración de lamotrigina sea afectada por clozapina, fenzelina, risperidona, sertralina o trazodona.

- Interacciones que involucran anticonceptivos orales

Efectos de anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina:

En un estudio en 16 voluntarias, un comprimido anticonceptivo conteniendo una combinación de 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel, produjo un incremento en aproximadamente dos veces la depuración oral de lamotrigina, resultando en una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y la C_{\max} de lamotrigina respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante la semana de inactivación de la medicación (semana libre de píldora), con concentraciones pre-dosis al final de la semana de inactivación de la medicación, en promedio, aproximadamente dos veces mayor que durante la co-terapia. Ver **Posología y modo de administración** - *Recomendaciones generales de dosis* - Mujeres tomando anticonceptivos hormonales y **Advertencias** - *Anticonceptivos Hormonales*.

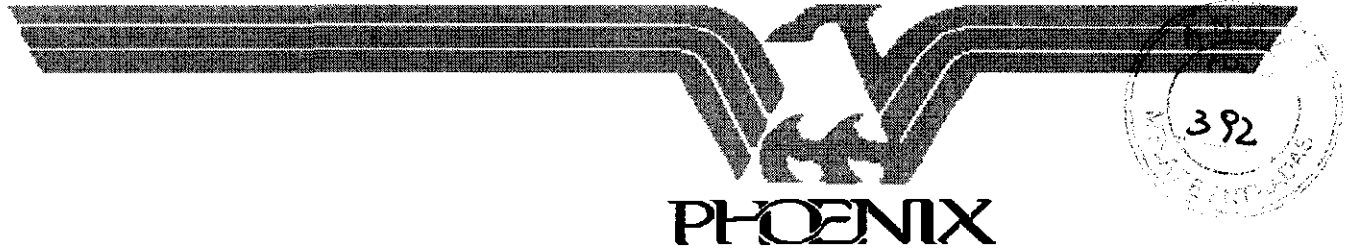
Efectos de lamotrigina en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales:

En un estudio en 16 voluntarias, una dosis en el estado estable de 300 mg de lamotrigina no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol en un anticonceptivo oral combinado. Se observó un modesto incremento en la depuración oral del componente levonorgestrel, resultando en una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y la C_{\max} respectivamente. Las determinaciones plasmáticas de FSH, LH y estradiol durante el estudio indicaron alguna pérdida en la actividad hormonal del ovario en algunas mujeres, aunque la determinación plasmática de progesterona indicó que no había evidencia hormonal ovárica en ninguna de las 16 mujeres. Se desconoce el impacto sobre la actividad ovulatoria del ovario, el incremento modesto en la depuración de levonorgestrel y en los cambios en la FSH y LH plasmáticas (Ver **Precauciones** y **Advertencias**). No se han estudiado los efectos de otras dosis de lamotrigina diferentes a 300 mg/día, y no se han llevado a cabo estudios con otras preparaciones hormonales femeninas.

MB
G

Mano firmada

Laboratorios PHOENIX
María Victoria Estigarribia
Co-Directora Técnica I.P. 1557
APODERADA



- Interacciones involucrando otras drogas

En un estudio en 10 voluntarios hombres, rifampicina incrementó la depuración de lamotrigina y disminuyó la vida media de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, debe ser usado el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores concurrentes de la glucuronidación (Ver **Posología y modo de administración**).

En un estudio en voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo aproximadamente en un 50% las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que reciben concomitantemente terapia con lopinavir/ritonavir, debe ser usado el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores concurrentes de la glucuronidación (Ver **Posología y modo de administración**).

En un estudio en voluntarios adultos sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina (una única dosis de 100 mg) en promedio un 32% y un 6% respectivamente (Ver **Posología y modo de administración – Recomendaciones generales de dosis**).

Los datos provenientes de ensayos *in vitro* del efecto de lamotrigina sobre OCT2 demuestran que lamotrigina, pero no el metabolito 2-N-glucurónido, es un inhibidor de OCT2 a concentraciones potencialmente relevantes clínicamente. Esos datos demuestran que lamotrigina es un inhibidor de OCT2 más potente que cimetidina, con valores de CI_{50} de 53,8 μM y 186 μM , respectivamente (Ver **ADVERTENCIAS**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis:

En estudios a largo plazo en ratas y ratones lamotrigina comprimidos dispersables no fue carcinogénico.

Mutagenicidad:

Los resultados de un amplio rango de pruebas de mutagenicidad indican que lamotrigina comprimidos dispersables no presenta riesgo genético para el hombre.

Fertilidad:

En estudios de reproducción animal lamotrigina comprimidos dispersables no interfirió con la fertilidad.

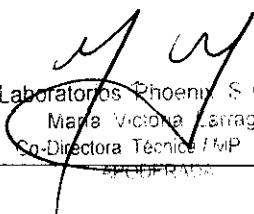
No se conoce el efecto de lamotrigina comprimidos dispersables en la fertilidad humana.

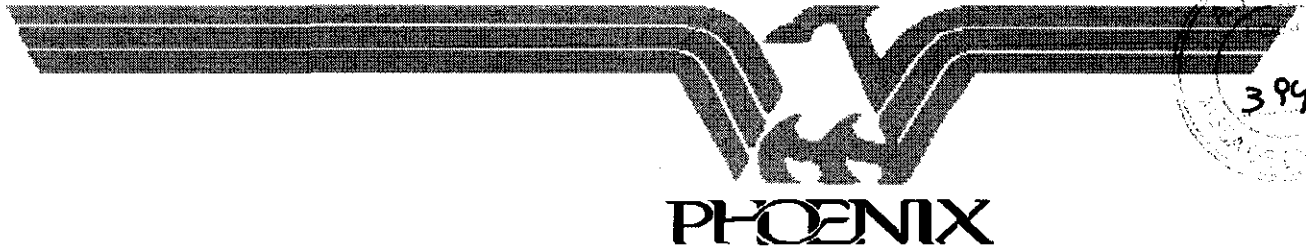
Efectos teratogénicos

Lamotrigina comprimidos dispersables es un débil inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Hay un riesgo teórico de malformaciones del feto en humanos cuando la madre está en tratamiento con un inhibidor de folato durante el embarazo. Sin embargo, estudios con lamotrigina comprimidos dispersables, de toxicología reproductiva, en animales que recibieron dosis que superaron las dosis humanas terapéuticas, no se demostraron efectos teratogénicos.

Embarazo

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o el efecto terapéutico. Se han reportado niveles disminuidos de lamotrigina durante el embarazo. El manejo clínico apropiado de mujeres embarazadas durante la terapia con lamotrigina debe ser asegurado.


 Laboratorios Phoenix S.A.C.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 1557



Datos de post-comercialización de registros prospectivos de embarazos han documentado resultados en más de 2.000 mujeres expuestas a lamotrigina como monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren un incremento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas mayores, aunque la información de un número limitado de registros ha informado un incremento en el riesgo de malformaciones aisladas de hendidura oral. Un estudio caso-control no demostró un aumento en el riesgo de hendidura oral comparado con otros defectos luego de la exposición a lamotrigina.

Los datos sobre el uso de lamotrigina en combinaciones politerapéuticas durante el primer trimestre son insuficientes para establecer si el riesgo de malformación asociado con otros agentes es afectado por el uso concomitante de lamotrigina.

Como con la mayoría de las drogas, lamotrigina comprimidos dispersables deberá ser usado durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se ha reportado la excreción en leche materna de lamotrigina en concentraciones altamente variables, resultando en niveles de lamotrigina totales en niños de aproximadamente un 50% respecto de la madre. Por lo tanto, en algunos lactantes las concentraciones séricas de lamotrigina pueden alcanzar niveles a los cuales ocurren los efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia deberán ser evaluados con relación al posible riesgo de efectos adversos que pudieran ocurrir en el lactante.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

En 2 estudios con voluntarios ha sido demostrado que el efecto de lamotrigina en la coordinación motora visual fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedativos subjetivos no difieren del placebo. En estudios clínicos con lamotrigina han sido reportados eventos adversos de carácter neurológico tales como vértigo y diplopía.

Debido a la variación individual de la respuesta a todas las drogas antiepilépticas, los pacientes deben consultar a su médico sobre los aspectos específicos que relacionen la epilepsia con el manejo de vehículos.

Reacciones adversas

Los datos de posibles efectos secundarios son enumerados en forma separada para Epilepsia y Trastorno Bipolar, pero deberían evaluarse en su totalidad para determinar el perfil de seguridad de lamotrigina. Las reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización están incluidas en la sección de Epilepsia.

La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de los efectos adversos: Muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raramente ($< 1/10.000$).

Epilepsia

Trastornos en tejido subcutáneo y piel:

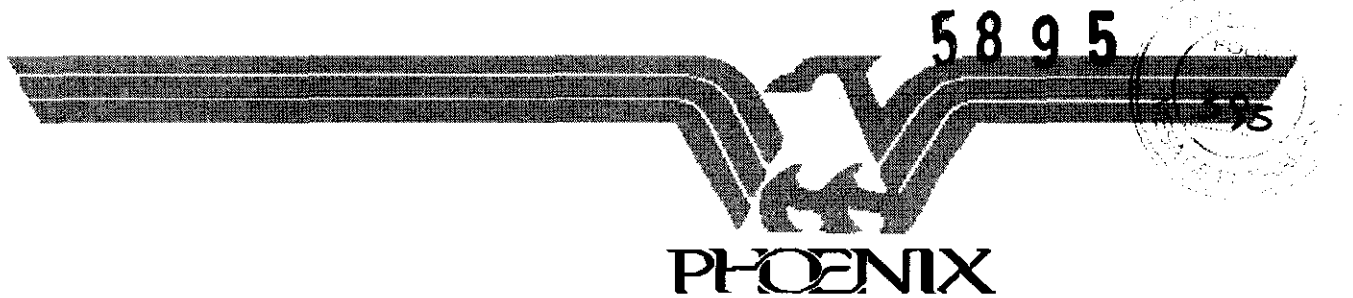
Muy comunes: Erupciones cutáneas.

Raramente: Síndrome de Stevens-Johnson.

Muy raramente: Necrólisis epidérmica tóxica.

En estudios doble ciego de terapia de adición en adultos, erupciones cutáneas ocurrieron en 10% de los pacientes que recibían lamotrigina y en 5% de los que recibieron placebo. En 2% de los pacientes lamotrigina fue retirada debido a erupciones cutáneas. Éstas, habitualmente de apariencia


 Laboratorios Phoenix S.A. S.C. S.R.L.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica MF 1557
 APODERADA



maculopapular, aparecen generalmente dentro de las 8 semanas del inicio del tratamiento y desaparecen con la suspensión de lamotrigina (Ver **Advertencias**).

Raramente, han sido reportadas erupciones cutáneas serias potencialmente amenazadoras para la vida, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome Lyell). Aunque la mayoría se recuperó con el retiro de la droga, algunos pacientes presentaron cicatrices irreversibles y raramente algunos casos han sido fatales (Ver **Advertencias**).

En general, el riesgo de erupciones cutáneas parece estar íntimamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de lamotrigina y mayores dosis que las escalonadas recomendadas. (Ver **Posología y modo de administración**).
- Uso concomitante con valproato (Ver **Posología y modo de administración**).

También han sido reportadas erupciones cutáneas como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (Ver *Trastornos del sistema inmune*).

Trastornos del sistema linfático y sangre:

Muy raramente: Anormalidades hematológicas (incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y la linfadenopatía pueden estar asociadas o no con el síndrome de hipersensibilidad (Ver *Trastornos del sistema inmune*).

Trastornos del sistema inmune:

Muy raramente: Síndrome de hipersensibilidad (incluyendo síntomas tales como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y hepáticas, coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica).

También han sido reportadas erupciones cutáneas como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades hepáticas y sanguíneas. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y raramente puede conducir a coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica. Es importante destacar que, aunque la erupción no sea evidente, manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (ejemplo: fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes. Si tales signos y síntomas están presentes y no puede establecerse otra etiología alternativa, deberá evaluarse al paciente inmediatamente y discontinuar lamotrigina comprimidos dispersables.

Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Agresión, irritabilidad.

Muy raramente: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso:

Durante la monoterapia en estudios clínicos:

Muy comunes: Cefalea.

Comunes: Somnolencia, insomnio, vértigo, temblores.

Poco comunes: Ataxia.

Raramente: Nistagmus.

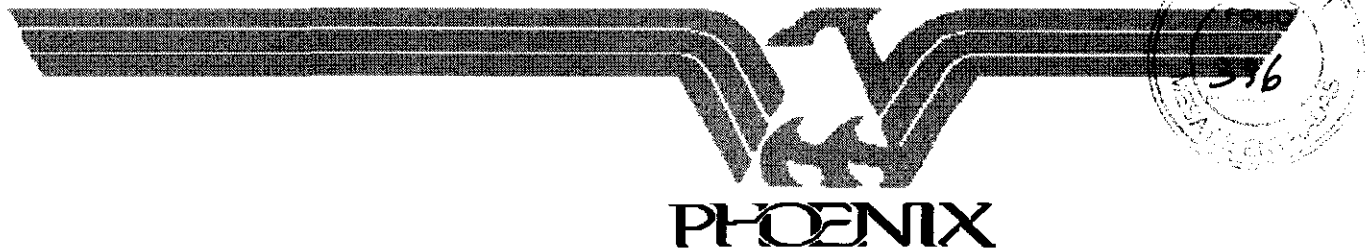
Durante otras experiencias clínicas:

Muy comunes: Somnolencia, ataxia, cefalea, vértigo.

Comunes: Nistagmus, temblores, insomnio.

MB

Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
María Augusta Terrague
Co-Directora Técnica / MF 1501
APODERADA



Muy raramente: Meningitis aséptica (Ver **Advertencias**), agitación, inestabilidad, desórdenes del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis, incremento en la frecuencia de los ataques.

Hubo reportes informando que lamotrigina puede empeorar los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, como también informes aislados de efectos extrapiramidales, coreoatetosis en pacientes sin esa condición subyacente.

Trastornos oculares:

Durante la monoterapia en estudios clínicos:

Poco comunes: Diplopía, visión borrosa.

Durante otras experiencias clínicas:

Muy comunes: Diplopía, visión borrosa.

Raramente: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales:

Durante la monoterapia en estudios clínicos:

Comunes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Durante otras experiencias clínicas:

Muy comunes: Náuseas, vómitos.

Comunes: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raramente: Elevaciones en las pruebas de función hepática, disfunción hepática, insuficiencia hepática.

La disfunción hepática habitualmente ocurre asociada con reacciones de hipersensibilidad, pero han sido reportados casos sin signos claros de hipersensibilidad.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:

Muy raramente: Reacciones similares a lupus.

Trastornos generales:

Comunes: Cansancio.

Trastorno Bipolar

Trastornos de tejidos subcutáneos y piel:

Durante los estudios clínicos de trastorno maníaco-depresivo:

Muy comunes: Erupción cutánea (rash).

Raramente: Síndrome de Stevens-Johnson.

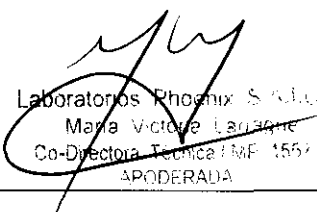
Cuando se consideran todos los estudios (controlados y no controlados) conducidos con lamotrigina para Trastorno Bipolar, se presentaron erupciones cutáneas (rash) en el 12% de los pacientes. Sin embargo, en estudios clínicos controlados con pacientes con Trastorno Bipolar, las erupciones cutáneas (rash) ocurrieron en el 8% de los pacientes que tomaban lamotrigina y en el 6% de los pacientes que tomaban placebo.

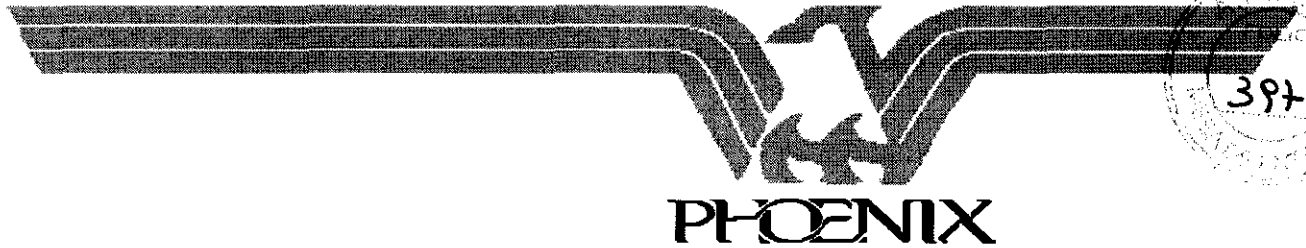
Trastornos del sistema nervioso:

Durante los estudios clínicos de trastorno bipolar:

Muy comunes: Cefalea.

Comunes: Agitación, somnolencia, vértigo.


 Laboratorios Phoenix S.A.
 María Victoria Laguna
 Co-Directora Técnica / MF 1557
 APODERADA



Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:
Durante los estudios clínicos de trastorno bipolar:
Comunes: Artralgia.

Trastornos generales:
Durante los estudios clínicos de trastorno bipolar:
Comunes: Fatiga, dolor de columna.

Sobredosificación

Síntomas y signos: Se ha informado ingestión aguda de dosis superiores 10-20 veces la dosis terapéutica máxima. Los síntomas de sobredosis incluyeron nistagmus, ataxia, pérdida de la conciencia y coma.

Tratamiento: En caso de sobredosis el paciente deberá ser internado y una terapia de soporte apropiada deberá ser administrada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

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

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30 °C.

Presentación

DAFEX 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg se presentan en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos dispersables, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo (para cada concentración).

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.618.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de la última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F.
María Victoria Carragüe
Co-Directora Técnica. Matr. 1557