



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-82769453-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-82769453-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PHARMALEP SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPIMECOR / LAMOTRIGINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / LAMOTRIGINA 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; aprobada por Certificado N° 55.796.

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 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PHARMALEP SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

EPIMECOR / LAMOTRIGINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / LAMOTRIGINA 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-86683349-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-86683169-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.796, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-82769453-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.08.14 11:28:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.14 11:28:26 -03:00

EPIMECOR
Lamotrigina 25mg, 50mg, 100 mg y 200 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Canadiense

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 25 mg contiene

Lamotrigina..... 25 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 11 mg, Almidón glicolato sódico 3.5 mg, Estereato de magnesio 0.4 mg, Anhidrido silícico coloidal 0.1 mg.

Cada comprimido de 50 mg contiene

Lamotrigina..... 50 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 22 mg, Almidón glicolato sódico 7 mg, Estereato de magnesio 0.8 mg, Anhidrido silícico coloidal 0.2 mg.

Cada comprimido de 100 mg contiene

Lamotrigina..... 100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 43.8 mg, Almidón glicolato sódico 14 mg, Estereato de magnesio 1.6 mg, Anhidrido silícico coloidal 0.4 mg, Amarillo Sunset laca aluminica 40% 0.2 mg.

Cada comprimido de 200 mg contiene

Lamotrigina..... 200 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 88 mg, Almidón glicolato sódico 28 mg, Estereato de magnesio 3.2 mg, Anhidrido silícico coloidal 0.8 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Código ATC: N03AX09

FARMACOLOGÍA

MECANISMO DE ACCION

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que lamotrigina es un bloqueante dependiente de uso y voltaje de los canales de sodio voltaje dependientes. Inhibe la descarga repetitiva sostenida de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (el neurotransmisor que juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas). Es probable que estos efectos contribuyan a las propiedades anticonvulsionantes de lamotrigina.

En cambio, los mecanismos por los que lamotrigina ejerce su acción terapéutica en el trastorno bipolar no se han establecido, aunque la interacción con los canales de sodio voltaje dependientes es probable que sea importante.

FARMACODINAMIA

Efecto electrofisiológico cardiaco de Lamotrigina

Los estudios "in vitro" mostraron que Lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase IB 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 cardiaca estructural

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA Y MANUEL
 PHARMALER S.A.
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 APROBADA LEGAL

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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Lamotrigina se absorbe completa y rápidamente en el intestino sin efecto significativo de metabolismo de primer paso. El pico de concentraciones plasmáticas se produce aproximadamente 2,5 horas tras la administración oral del medicamento. El tiempo hasta conseguir la concentración máxima se retrasa ligeramente después de ingerir alimentos, aunque la extensión de la absorción no se ve afectada. Existe una considerable variación interindividual en las concentraciones máximas en estado de equilibrio estacionario, pero dentro del mismo individuo las concentraciones raramente varían.

Distribución

La unión de lamotrigina a proteínas plasmáticas es de alrededor del 55 %; es muy poco probable que el desplazamiento de las proteínas plasmáticas diera lugar a toxicidad. El volumen de distribución es 0,92 a 1,22 l/kg.

Biotransformación

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

Lamotrigina induce su propio metabolismo de forma modesta y dosis dependiente. Sin embargo, no existe evidencia de que lamotrigina afecte la farmacocinética de otros medicamentos antiepilépticos y los datos sugieren que las interacciones entre lamotrigina y medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P₄₅₀ son poco probables.

Eliminación

El aclaramiento plasmático aparente en sujetos sanos es de 30 ml/min. El aclaramiento de lamotrigina es primariamente metabólico con eliminación posterior del glucurónido conjugado en orina. Menos del 10% se excreta inalterado en orina. Sólo el 2% del material relacionado con el medicamento se excreta en heces. El aclaramiento y la semivida son independientes de la dosis. La semivida plasmática aparente en sujetos sanos es de aproximadamente 33 horas (intervalo de 14 a 103 horas). En un estudio de sujetos con el Síndrome de Gilbert, el aclaramiento medio aparente se redujo en un 32% comparado con los controles normales, aunque los valores estaban dentro del rango para la población general.

La semivida de eliminación de la lamotrigina se ve ampliamente afectada por la medicación concomitante. La semivida media se redujo aproximadamente a 14 horas cuando se administró con medicamentos inductores de la glucuronidación tales como carbamazepina y fenitoína y se incrementa a una media de 70 horas aproximadamente cuando se administra juntamente con valproato solo.

Linealidad

La farmacocinética de lamotrigina es lineal hasta 450 mg, la dosis única más alta probada.

FARM. MARIA T. MANZOLDO
PHARMATEP S.A.
DIRECTORA LEGAL
APODERADA LFGAL
IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El aclaramiento ajustado al peso corporal es mayor en niños que en adultos con valores más altos en niños menores de cinco años. La semivida de lamotrigina es generalmente más corta en niños que en adultos con un valor medio de aproximadamente 7 horas cuando se administra con medicamentos inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenitoína y se incrementa a valores medios de 45 a 50 horas cuando se administra juntamente con valproato solo.

Población pediátrica entre 2 y 26 meses

En 143 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 y 26 meses, con un peso entre 3 y 16 kg, que recibieron dosis orales por kg de peso corporal similares a las de niños mayores de 2 años, hubo una reducción del aclaramiento en comparación con niños de mayor edad con el mismo peso corporal. La vida media se estimó a las 23 horas en niños menores de 26 meses con terapia de inducción enzimática, de 136 horas cuando se les coadministró valproato y de 38 horas en pacientes tratados sin inhibidores/inductores de enzimas. La variabilidad interindividual del aclaramiento oral fue mayor en el grupo de pacientes pediátricos de 2 a 26 meses (47%). La predicción de los niveles de concentración sérica en niños de 2 a 26 meses fue en general en el mismo rango que los niños mayores, aunque es probable el observar niveles más altos de la concentración máxima (Cmax) en algunos niños con un peso corporal por debajo de 10 kg.

Pacientes de edad avanzada

Los resultados obtenidos a partir de un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó adultos jóvenes y ancianos con epilepsia, procedentes de los mismos ensayos, indicaron que el aclaramiento de lamotrigina no varió de forma clínicamente relevante. Después de administrar dosis únicas, el aclaramiento aparente disminuyó en un 12 % desde 35 ml/min a la edad de 20 años a 31 ml/min a los 70 años. La disminución tras 48 semanas de tratamiento fue del 10%, desde 41 a 37 ml/min, entre grupos de jóvenes y pacientes de edad avanzada. Además, se estudió la farmacocinética de lamotrigina en 12 pacientes de edad avanzada voluntarios sanos tras administración de una dosis única de 150 mg. El aclaramiento medio en los pacientes de edad avanzada (0,39 ml/min/kg) está dentro del intervalo de los valores de aclaramiento medio (0,31 a 0,65 ml/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos tras la administración de dosis únicas de 30 a 450 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

Se administró una dosis única de 100 mg de lamotrigina a doce voluntarios con insuficiencia renal crónica y a otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis. El aclaramiento medio fue de 0,42 ml/min/kg (insuficiencia renal crónica), 0,33 ml/min/kg (entre hemodiálisis) y 1,57 ml/min/kg (durante la hemodiálisis) comparado con 0,58 ml/min/kg en voluntarios sanos. Las semividas plasmáticas medias fueron de 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 57,4 horas (entre hemodiálisis) y 13,0 horas (durante la hemodiálisis), comparadas con 26,2 horas en voluntarios sanos. Como media, aproximadamente un 20 % (rango = 5,6 a 35,1) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo, se eliminó durante una sesión de cuatro horas de hemodiálisis. Para esta población de pacientes, la dosis inicial de lamotrigina se debe ajustar según la medicación concomitante que reciba; una reducción en la dosis de mantenimiento puede ser eficaz en pacientes con insuficiencia renal funcional significativa.


FARM. MARIA T. MANZOLDO
IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT
DIRECCIÓN TÉCNICA
APODERADA LFGAL

Pacientes con insuficiencia hepática

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis única en el que participaron 24 sujetos con grados variables de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como controles. La media del aclaramiento aparente de lamotrigina fue de 0,31, 0,24 o 0,10 ml/min/kg en pacientes con insuficiencia hepática de grado A, B o C (clasificación Child-Pugh), respectivamente, en comparación con 0,34 ml/min/kg en los controles sanos. Las dosis iniciales, las dosis posteriores de escalada y las dosis de mantenimiento, se deben reducir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

INDICACIONES DE USOEpilepsiaAdultos y adolescentes a partir de 13 años y en adelante

- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut: lamotrigina está indicada como tratamiento complementario pero se puede utilizar como medicamento antiepiléptico (FAE) de inicio en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Niños y adolescentes entre 2 y 12 años

- Tratamiento complementario de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.
- Monoterapia de crisis de ausencia típica.

Trastorno bipolarAdultos a partir de 18 años

- Prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I que experimenten predominantemente episodios depresivos.

Lamotrigina no está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o depresivos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓNPosología

Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Si la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo, para el tratamiento de epilepsia en niños o en pacientes con insuficiencia hepática) no equivale a comprimidos enteros, la dosis que se debe administrar es la correspondiente al número más bajo de comprimidos enteros.

Reinicio del tratamiento

Cuando se reinicie el tratamiento con lamotrigina en pacientes que hayan suspendido el tratamiento por cualquier motivo, el médico debe valorar la necesidad de realizar una escalada de dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, ya que el riesgo de que se produzca erupción cutánea grave está relacionado con la administración de dosis iniciales elevadas y con la realización de escaladas de dosis superiores a la recomendada para lamotrigina. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo desde la última dosis (desde la interrupción del tratamiento), más se debe considerar la realización de una escalada de la dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo de tiempo desde la retirada de lamotrigina sobrepase en cinco veces la semivida de eliminación del

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLINO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

medicamento, generalmente se debe volver a realizar un escalado a la dosis de mantenimiento de lamotrigina, de acuerdo con la pauta posológica recomendada.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con lamotrigina en el caso de pacientes que hayan interrumpido el tratamiento previo con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociadas al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo.

Epilepsia

La escalada de dosis recomendada y la dosis de mantenimiento para adultos y adolescentes de 13 años y en adelante (Tabla 1) y para niños y adolescentes entre 2 y 12 años (Tabla 2) se muestra a continuación. No se debe superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca erupción cutánea.

Cuando se abandone el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAEs) administrados de forma concomitante, o cuando se administren otros FAEs/medicamentos al tratamiento con lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto de la administración o retirada de estos medicamentos sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Tabla 1: Adultos y adolescentes de 13 años y en adelante – pauta de tratamiento recomendada en epilepsia.

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia:	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	<p>100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)</p> <p>Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 - 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.</p> <p>Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.</p>

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLDO
FARMALEP S.A.
DIRECTORA LEGAL
AUTORIZADA LEGAL

Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina):			
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día (una vez al día)	100 - 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 25 – 50 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina:			
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato, pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 – 400 mg/día (divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 – 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.			

Tabla 2: Niños y adolescentes entre 2 y 12 años – pauta de tratamiento recomendada en epilepsia (dosis diaria total en mg/kg peso corporal/día)

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia en crisis de ausencia típica:	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1–15 mg/kg/día, (una vez al día o dos divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina):			
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	0,15 mg/kg/día* (una vez al día)	0,3 mg/kg/día (una vez al día)	1 – 5 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,3 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.

Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina:			
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato pero puede ser administrada con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	5 – 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 1,2 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 400 mg/día.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina:			
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1 – 10 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
<p>En pacientes que toman medicamentos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.</p> <p>*Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es de 1 mg o más, pero menos de 2 mg, lamotrigina 2 mg comprimidos dispersables/masticables se puede tomar en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es de menos de 1 mg, no se debe administrar lamotrigina.</p>			

Se debe controlar el peso del niño para asegurar que se mantiene la dosis terapéutica y en caso de que se produzcan cambios en el peso del paciente, la dosis se debe ajustar. Es probable que los pacientes con edad comprendida entre dos y seis años requieran la dosis de mantenimiento más alta del rango recomendado.

Una vez se ha alcanzado el control epiléptico con el tratamiento complementario, los FAEs administrados de forma concomitante pueden ser retirados y los pacientes pueden continuar en monoterapia con lamotrigina.

Niños menores de 2 años

La información de la que se dispone sobre la eficacia y seguridad de lamotrigina como terapia complementaria de crisis parciales en niños de edades comprendidas entre 1 mes y 2 años es limitada. No se dispone de información en niños menores de 1 mes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años.

Trastorno bipolar

En las siguientes tablas se describe la escalada de dosis recomendada y la dosis de mantenimiento para adultos de 18 años y en adelante. El régimen de transición supone la realización de una escalada de dosis de lamotrigina hasta que se alcance una dosis de mantenimiento estable de más de 6 semanas (Tabla 3) después de la cual, si está clínicamente indicado, se pueden retirar los otros medicamentos psicótrópos y/o FAEs que se estén administrando. (Tabla 4). El ajuste de dosis tras añadir otros medicamentos psicótrópos y/o FAEs se detalla a continuación (Tabla 5). No se deben superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca erupción cutánea.

Tabla 3: Adultos a partir de 18 años y en adelante – escalado de dosis recomendada hasta una dosis diaria total de mantenimiento estable en el tratamiento del trastorno bipolar

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Semana 5	Dosis de Estabilización (Semana 6)*
Monoterapia con lamotrigina O terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la glucuronidación de lamotrigina de manera significativa	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	200 mg/día - dosis habitual para lograr una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Rango de dosis 100 - 400 mg/día empleadas en ensayos clínicos

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLDO
DIRECCIÓN GENERAL
APODERADA LEGAL

Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina):				
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día - dosis habitual para lograr una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Se puede utilizar una dosis máxima de 200 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato, pero se puede ser administrado junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 mg/día (divididos en dos dosis)	300 mg/día en la semana 6, aumentando la dosis habitual a 400 mg/día en la semana 7, si fuera necesario para alcanzar la respuesta óptima (divididos en dos dosis)
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección 4.5), se debe utilizar el escalado de dosis como tratamiento recomendado para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.				

* La dosis de estabilización a alcanzar será modificada dependiendo de la respuesta clínica.

Tabla 4: Adultos a partir de 18 años y en adelante – dosis diaria total de mantenimiento estable, seguida de la retirada de medicamentos concomitantes en el tratamiento del trastorno bipolar

Una vez que se ha logrado la dosis diaria de mantenimiento estable, el resto de los medicamentos administrados conjuntamente pueden retirarse, según se describe a continuación:


FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Pauta de tratamiento	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (anterior a la retirada)	Semana 1 (inicio de la retirada)	Semana 2	A partir de la Semana 3 *
Retirada de valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se retire el valproato, la dosis de lamotrigina debe aumentar hasta el doble de la dosis de estabilización, sin superar un incremento de más de 100 mg/semana	100 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (divididos en dos dosis)	
	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día	Mantener esta dosis (400 mg/día)
Retirada de inductores de la glucuronidación de lamotrigina , dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se retiren los siguientes medicamentos: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	400 mg/día	400 mg/día	300 mg/día	200 mg/día
	300 mg/día	300 mg/día	225 mg/día	150 mg/día
	200 mg/día	200 mg/día	150 mg/día	100 mg/día
Retirada de medicamentos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se retiren otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; divididos en dos dosis) (rango de dosis 100 – 400 mg/día)			
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, la pauta de tratamiento recomendada de lamotrigina es, inicialmente, mantener la dosis y ajustar el tratamiento de lamotrigina basándose en la respuesta clínica.				

* La dosis se puede aumentar a 400 mg/día a demanda.

Tabla 5: Adultos a partir de 18 años y en adelante - ajuste de la dosis diaria de lamotrigina tras añadir otros medicamentos para el tratamiento del trastorno bipolar

No se dispone de experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de lamotrigina después de administrar concomitantemente otros medicamentos. Sin embargo, en base a los estudios de interacción realizados con otros medicamentos, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

Pauta de tratamiento	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (antes de la adición)	Semana 1 (empezando con adición)	Semana 2	A partir de la Semana 3
Al añadir valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar siempre que se añada valproato con independencia del uso concomitante de otros medicamentos	200 mg/día	100 mg/día	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg/día	150 mg/día	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
Al añadir inductores de glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato , dependiendo de la dosis de partida de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se añadan los siguientes medicamentos, sin valproato: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	200 mg/día	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día
	150 mg/día	150 mg/día	225 mg/día	300 mg/día
	100 mg/día	100 mg/día	150 mg/día	200 mg/día

Al añadir medicamentos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina:	
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se administren otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	La dosis de mantenimiento alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; rango de dosis 100 - 400 mg/día)
En pacientes que toman medicamentos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.	

Discontinuación de lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar

En los ensayos clínicos realizados, no se observó aumento de la incidencia, de la gravedad o de tipo de reacciones adversas producidas tras la finalización brusca del tratamiento con lamotrigina en comparación con placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden interrumpir el tratamiento con lamotrigina sin realizar una reducción gradual de la dosis.

Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda el uso de lamotrigina en niños menores de 18 años debido a que un estudio aleatorizado de retirada demostró resultados de eficacia no significativos y un aumento de las notificaciones de suicidios.

Recomendaciones generales de dosificación de lamotrigina en poblaciones especiales

Mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales

Se ha demostrado que la administración de una combinación de etinilestradiol/levonogestrel (30 µg/150 µg) produce un aumento del aclaramiento de lamotrigina, de aproximadamente el doble, que da lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina. Después de realizar la escalada de dosis, puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta el doble) para conseguir una respuesta terapéutica óptima. Durante la semana libre de tratamiento con la píldora, se han observado aumentos de los niveles de lamotrigina de hasta el doble. Los efectos adversos relacionados con la dosis no pueden ser excluidos. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre del anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).

Inicio de tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estén tomando la dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO estén tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina

En la mayoría de los casos puede ser necesario incrementar la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta el doble. Desde el inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, se recomienda incrementar la dosis de lamotrigina de 50 a 100 mg/día cada

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MARZOLINO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

semana, dependiendo de la respuesta clínica individual. No se debe superar este incremento de dosis, salvo que la respuesta clínica justifique la utilización de incrementos mayores. Se recomienda realizar mediciones de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después del inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, para confirmar que la concentración basal de lamotrigina se mantiene. En caso necesario, se debe modificar adecuadamente la dosis de lamotrigina. En aquellas mujeres que tomen anticonceptivos hormonales cuya pauta posológica incluya una semana de intervalo libre de toma de anticonceptivo, se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles séricos de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento p.ej.: en los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre de toma del anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).

Cese del tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que estén en tratamiento con dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO estén tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina

Puede ser necesario, en la mayoría de los casos, reducir la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta como máximo la mitad de la dosis. Se recomienda una reducción gradual de la dosis diaria de lamotrigina de 50- 100 mg cada semana (no excediendo el 25% de la dosis diaria total por semana) durante un período de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique lo contrario. Se recomienda realizar mediciones de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después del inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, para confirmar que la concentración basal de lamotrigina se mantiene. En mujeres que deseen dejar de tomar anticonceptivos hormonales cuya pauta posológica incluye una semana de intervalo libre de toma de anticonceptivo, se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles séricos de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento p.ej.: en los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo. Las muestras para la evaluación de los niveles de lamotrigina no se deben recoger en la primera semana después del cese permanente de la píldora anticonceptiva.

Inicio de tratamiento con lamotrigina en pacientes que estén tomando anticonceptivos hormonales

La escalada de dosis debe seguir las pautas recomendadas descritas en las tablas.

Inicio y cese del tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que estén en tratamiento con dosis de mantenimiento de lamotrigina y TOMEN inductores de la glucuronidación de lamotrigina.

No es necesario realizar ajustes de la dosis de mantenimiento de lamotrigina recomendada.

Uso con atazanavir/ritonavir

Cuando se administra lamotrigina a un tratamiento en curso con atazanavir/ritonavir, no debe ser necesario realizar ajustes en la escalada de dosis recomendada de lamotrigina. En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, se puede necesitar un incremento en la dosis de lamotrigina si se añade atazanavir/ritonavir o una disminución de la misma, si se suspende el tratamiento con atazanavir/ritonavir. Se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles plasmáticos de lamotrigina antes y durante las dos semanas posteriores al inicio o a la retirada del tratamiento con atazanavir/ritonavir, para ver si es necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina.

Uso con lopinavir/ritonavir

Cuando se administra lamotrigina a un tratamiento en curso con lopinavir/ritonavir, no debe ser necesario realizar ajustes en la escalada de dosis recomendada de lamotrigina.

En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, se puede necesitar un incremento en la dosis de lamotrigina si se administra lopinavir/ritonavir o una disminución de la misma, si se suspende el tratamiento con lopinavir/ritonavir. Se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles plasmáticos de lamotrigina antes y durante las dos semanas posteriores al inicio o a la retirada del tratamiento con lopinavir/ritonavir, para ver si es necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

No es necesario realizar ningún ajuste de la posología con respecto a la pauta recomendada. La farmacocinética de lamotrigina en este grupo de edad no varía significativamente con relación a la población adulta.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución al administrar lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal terminal, la dosis inicial de lamotrigina debe ajustarse a lo indicado en las recomendaciones posológicas, teniendo en consideración la medicación concomitante que esté tomando el paciente; puede ser eficaz reducir las dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal significativa.

Insuficiencia hepática

La dosis inicial, de escalado y de mantenimiento se deben reducir generalmente en aproximadamente un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación Child-Pugh) y en un 75 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de la clasificación Child-Pugh). Las dosis de escalado y mantenimiento se deben ajustar en base a la respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Erupción cutánea

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas, generalmente en las primeras 8 semanas tras iniciar el tratamiento con lamotrigina. La mayoría de las erupciones son leves y se resuelven espontáneamente. No obstante, también se han notificado casos de erupciones cutáneas graves que requirieron hospitalización y la discontinuación de lamotrigina. Estos casos incluyeron reacciones cutáneas potencialmente mortales como Síndrome de Steven Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) también conocido con síndrome de hipersensibilidad (SHS).

En estudios con adultos en los que se utilizaron las recomendaciones de dosificación de lamotrigina actuales, la incidencia de aparición de erupciones cutáneas graves es

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LFGAL

aproximadamente de 1 de cada 500 pacientes con epilepsia. Aproximadamente la mitad de estos casos se han notificado como Síndrome de Stevens-Johnson (1 de cada 1.000). En ensayos clínicos en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de erupción cutánea grave es aproximadamente 1 de cada 1.000.

El riesgo de que se produzcan erupciones cutáneas graves en niños es mayor que en los adultos. Los datos disponibles de una serie de estudios sugieren que la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con hospitalización en niños epilépticos varía de 1 de cada 300 a 1 de cada 100.

En niños, la aparición inicial de una erupción cutánea se puede confundir con una infección, siendo los médicos los que deben considerar la posibilidad de que se esté produciendo una reacción adversa al tratamiento de lamotrigina en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las ocho primeras semanas de tratamiento.

Adicionalmente, el riesgo global de que se produzca erupción cutánea parece estar fuertemente asociado con:

- la administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas y superando la dosis de escalada recomendada del tratamiento de lamotrigina.
- uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros FAEs, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con lamotrigina, fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción deben ser examinados lo antes posible y se debe retirar el tratamiento con lamotrigina inmediatamente, a menos que, claramente, la erupción no esté relacionada con el tratamiento con lamotrigina. No se recomienda reiniciar el tratamiento con lamotrigina en el caso de pacientes que hayan interrumpido el tratamiento previo con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociada al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo. Si el paciente ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) por el uso de lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento con lamotrigina en estos pacientes en ningún caso.

También se ha notificado casos de erupción cutánea como parte del DRESS, también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Este síndrome se asocia con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyeron fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías en sangre, hígado, riñón y meningitis aséptica. El síndrome de hipersensibilidad muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, dar lugar a coagulación intravascular diseminada y a fallo multiorgánico. Es importante resaltar que pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (fiebre, linfadenopatía), incluso cuando la erupción cutánea no es evidente. En el caso de que aparezcan dichos signos y síntomas, se debe examinar al paciente inmediatamente y se debe interrumpir el tratamiento con lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos al retirar el medicamento la meningitis aséptica fue reversible, pero en un número de casos hubo recurrencia al exponerse de nuevo a lamotrigina. La reexposición dio lugar a una aparición rápida de los síntomas que con frecuencia fueron

IF-2023-83938454-APN-DCA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LFGAL

más graves. El tratamiento con lamotrigina no se debe reiniciar en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento debido a una meningitis aséptica asociada a un tratamiento previo con lamotrigina.

También se ha notificado la fotosensibilidad asociada al uso de lamotrigina. En varios casos, la reacción se había producido con una dosis alta (400 mg o más) al producirse un aumento de la dosis o una rápida titulación ascendente. También se sospecha de fotosensibilidad asociada a la lamotrigina en los pacientes que muestran signos de fotosensibilidad (por ejemplo, señales exageradas de insolación). Se debe evaluar la conveniencia de interrumpir el tratamiento. Si se considera que continuar el tratamiento con la lamotrigina está justificado clínicamente, se debe aconsejar al paciente que evite la exposición al sol y a la luz UV artificial y que tome medidas de protección (por ejemplo, el uso de ropas y cremas solares).

Trastornos del ritmo y de conducción cardiacas

Los estudios "in vitro" mostraron que Lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase IB 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.

ECG tipo Brugada

En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH en pacientes que están tomando lamotrigina. El LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, los síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.

Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa alternativa.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con FAEs para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARTA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODRADA LF GAL

controlados con placebo con FAEs también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de éste riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para lamotrigina.

Por lo tanto, se debe monitorizar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a las personas que cuidan de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

En pacientes con trastorno bipolar se puede producir un empeoramiento de los síntomas depresivos y/o tendencias suicidas emergentes, con independencia de que estén tomando medicación para el trastorno bipolar, incluyendo tratamiento con lamotrigina. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén en tratamiento con lamotrigina para el trastorno bipolar y que presenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas. Esta monitorización es especialmente importante al inicio del tratamiento y cuando se realicen cambios/ajustes en la dosis. Algunos pacientes, incluyendo los que presenten un historial de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan un grado significativo de ideación suicida anterior al inicio del tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de tener pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben monitorizarse cuidadosamente durante el tratamiento.

Se recomienda precaución al cambiar el régimen de tratamiento, incluyendo la posible discontinuación de la medicación, en pacientes que experimenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o ideación/comportamiento suicida emergente, especialmente si estos síntomas graves, de brusca aparición o si no formaban parte de los síntomas presentes en el paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamotrigina

La administración de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) aumenta hasta aproximadamente el doble el aclaramiento de lamotrigina dando lugar a una disminución en los niveles de Lamotrigina. El descenso de los niveles de lamotrigina se ha asociado con una pérdida del control de las crisis epilépticas. Para conseguir una respuesta terapéutica máxima, en la mayoría de los casos, tras la escalada de dosis puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta el doble). Cuando se suspende el tratamiento con anticonceptivos hormonales, el aclaramiento de lamotrigina se puede reducir a la mitad. Incrementos en las concentraciones de lamotrigina pueden estar asociados con efectos adversos relacionados con la dosis. Se debe monitorizar a los pacientes al respecto.

En mujeres que no están tomando un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y están tomando un anticonceptivo hormonal que incluye una semana sin medicación (semana de intervalo "libre de toma de anticonceptivo"), durante esa semana se producirán incrementos graduales transitorios en los niveles de lamotrigina. Los cambios en los niveles de lamotrigina pueden asociarse con efectos adversos. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin semana de intervalo libre de toma de anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT


FARM. MARIA T. MANZOLDO
FARMACIA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

No se han estudiado las interacciones entre lamotrigina y otros anticonceptivos orales o tratamientos de terapia hormonal sustitutiva, aunque estos medicamentos pueden modificar de forma similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

Efectos de lamotrigina sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias sanas, tras la administración concomitante de lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (etinilestradiol/levonorgestrel) se ha observado un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel y cambios en los niveles séricos de FSH y LH. El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en pacientes que tomen preparados hormonales y lamotrigina de forma simultánea. Por tanto, se debe instar a los pacientes a comunicar rápidamente a su médico cualquier cambio producido en su ciclo menstrual, por ej. sangrado intermenstrual.

Dihidrofolato reductasa

Lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, existe la posibilidad de que interfiera con el metabolismo del folato durante un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, durante el tratamiento prolongado en seres humanos, lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, en el volumen corpuscular medio, ni en las concentraciones de folato en suero o en glóbulos rojos durante un período de 1 año, ni en las concentraciones de folato celular en glóbulos rojos durante un período de 5 años.

Insuficiencia renal

En estudios a dosis única en sujetos que presentaban insuficiencia renal en fase terminal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal puesto que es esperable que se produzca la acumulación del metabolito glucurónico.

Pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos que contienen lamotrigina

No se debe administrar lamotrigina a pacientes que están siendo tratados simultáneamente con otros medicamentos que contengan lamotrigina sin consultarlo previamente con el médico.

Desarrollo en niños

No se dispone de datos del efecto de lamotrigina sobre el crecimiento, maduración sexual y cognitiva, desarrollo emocional y desarrollo del comportamiento, en niños.

Precauciones relacionadas con la epilepsia

Como ocurre con otros FAEs, la retirada brusca de lamotrigina puede dar lugar a la aparición de crisis convulsivas por un efecto rebote. La dosis de lamotrigina se debe reducir de forma gradual durante un período de 2 semanas a menos que, por motivos de seguridad (p. ej. aparición de erupción cutánea), se requiera una retirada brusca de la misma.

Se han descrito casos en la bibliografía en los que las crisis convulsivas graves, incluyendo el estado epiléptico, pueden dar lugar a rhabdomiólisis, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada, a veces con resultado mortal. Casos similares han ocurrido en asociación con el uso de lamotrigina.

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT


FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LFGAL

Se puede observar un empeoramiento clínico significativo de la frecuencia de crisis convulsivas, en lugar de una mejoría. En pacientes que presenten más de un tipo de crisis, debe valorarse el beneficio observado en el control de un tipo de crisis concreto respecto al empeoramiento de cualquier otro tipo de crisis.

La administración de lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas.

Hay datos que sugieren que las respuestas de la administración de lamotrigina en combinación con inductores enzimáticos son menores que las respuestas obtenidas de la administración de lamotrigina junto con medicamentos antiepilépticos que no sean inductores enzimáticos. Se desconoce la razón de este efecto.

En niños que estén tomando lamotrigina para el tratamiento de las crisis de ausencia típica, puede que no se mantenga la eficacia del tratamiento en todos los pacientes.

Precauciones relacionadas con el trastorno bipolar

Niños y adolescentes menores de 18 años

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un incremento del riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Se ha identificado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs). Los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden, además, afectar al aclaramiento aparente de lamotrigina. Los inductores fuertes o moderados de la enzima del citocromo P-450 3A4 (CYP3A4), que también son conocidos por inducir a las UGTs, pueden también aumentar el metabolismo de lamotrigina.

Aquellos medicamentos que han demostrado tener un impacto clínicamente significativo en el metabolismo de lamotrigina están indicados en la Tabla 6.

No hay evidencias de que la administración de lamotrigina produzca una inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 clínicamente significativas. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es escaso y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Tabla 6: Efectos de otros medicamentos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Medicamentos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Medicamentos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Fenitoína	Oxcarbazepina
	Carbamazepina	Felbamato
	Fenobarbital	Gabapentina
	Primidona	Levetiracetam

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARIA T. MANZOLINO
PHARMAEP S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LFGAL

	Rifampicina	Pregabalina
	Lopinavir/ritonavir	Topiramato
	Etinilestradiol/ levonorgestrel combinación**	Zonisamida
	Atazanavir/ritonavir*	Litio
		Bupropión
		Olanzapina
		Aripiprazol
		Lacosamida
		Perampanel

* Para orientación en la pausa posológica.

**No se han estudiado otros tratamientos hormonales sustitutivos y anticonceptivos orales, aunque éstos podrían afectar de manera similar a los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina de forma similar.

No hay evidencias de que la administración de lamotrigina produzca una inducción o inhibición clínicamente significativas de las enzimas del citocromo P-450. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es escaso y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Interacciones de medicamentos antiepilépticos

El valproato inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de lamotrigina y aumenta casi al doble el valor medio de la semivida de lamotrigina. En pacientes que se encuentren en tratamiento concomitante con valproato, se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado.

Algunos medicamentos antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona), que inducen las enzimas del citocromo P450 también inducen a las UGTs y además, aumentan el metabolismo de lamotrigina. En pacientes que se encuentren en tratamiento concomitante con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona, se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado.

Se han notificado efectos adversos que afectan al sistema nervioso central como mareo, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas, en pacientes en tratamiento con lamotrigina a los que se les administró carbamazepina. Estos efectos adversos normalmente desaparecen cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Estos efectos adversos normalmente desaparecen cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Se ha observado un efecto similar en un estudio con voluntarios adultos sanos a los que se les administró lamotrigina y oxcarbazepina, pero no se han estudiado los posibles efectos de una reducción en la dosificación.

Existe información en la literatura médica de casos en los que la administración concomitante de lamotrigina y oxcarbazepina produjo una disminución de los niveles de lamotrigina. Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado con voluntarios adultos sanos a los que se les administraron 200 mg de lamotrigina y 1.200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de lamotrigina ni viceversa. Por lo tanto en pacientes que reciben terapia concomitante con oxcarbazepina, se debe usar la pauta de tratamiento para lamotrigina en terapia añadida sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina.

En un estudio realizado con voluntarios sanos, la administración conjunta de felbamato (1.200 mg dos veces al día) y lamotrigina (100 mg dos veces al día durante 10 días) no produjo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de lamotrigina.

Sobre la base de un análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos de lamotrigina en pacientes que recibieron lamotrigina con y sin gabapentina, la administración concomitante de gabapentina no parece que modifique el aclaramiento aparente de lamotrigina.

Las posibles interacciones entre levetiracetam y lamotrigina se evaluaron mediante determinación de las concentraciones séricas de ambos medicamentos durante los ensayos clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que lamotrigina no afecta a la farmacocinética de levetiracetam y viceversa.

En estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se vieron afectadas con la administración concomitante de pregabalina (200 mg 3 veces al día). No existen interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

Topiramato no modifica las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. La administración de lamotrigina dio lugar a un aumento de la concentración de topiramato del 15%.

En un estudio en pacientes con epilepsia, se administró conjuntamente zonisamida (200 - 400 mg/día) y lamotrigina (150 - 500 mg/día) durante 35 días, sin efectos significativos en la farmacocinética de lamotrigina.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con crisis parciales de inicio, la administración concomitante con lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó a las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.

En un conjunto de análisis de datos de tres ensayos clínicos controlados con placebo, que investigaban la combinación con perampanel en pacientes con crisis parciales de inicio y con convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias, se observó que la dosis más alta de perampanel evaluada (12 mg/día) aumentó el aclaramiento de lamotrigina en menos de un 10%. Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque se han notificado cambios en las concentraciones plasmáticas de otros FAEs, los estudios controlados no han presentado evidencia de que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de medicamentos antiepilépticos que se administran concomitantemente. Los resultados procedentes de estudios *in vitro* indican que lamotrigina no desplaza a otros medicamentos antiepilépticos de su lugar de unión a las proteínas plasmáticas.

Interacciones de lamotrigina con agentes psicoactivos

La farmacocinética del litio, después de la administración de 2 g de gluconato de litio anhidro, dos veces al día durante seis días a 20 sujetos sanos, no se vio alterada por la administración concomitante de 100 mg/día de lamotrigina.

La administración de dosis orales múltiples de bupropión no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de lamotrigina administrada en dosis única a 12 sujetos, en los que solamente se observó un ligero incremento en el AUC del glucurónido de lamotrigina.

En un estudio realizado en voluntarios sanos adultos, la administración de 15 mg de olanzapina produjo una reducción en el área bajo la curva (AUC) y la Concentración plasmática máxima (C_{max}) de lamotrigina en un porcentaje del 24% y del 20%, respectivamente. Un efecto de esta magnitud no se espera que sea clínicamente relevante. La administración de 200 mg de lamotrigina, no afectó la farmacocinética de olanzapina.

La administración de dosis orales múltiples de 400 mg al día de lamotrigina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de risperidona administrada en dosis única de 2 mg a 14 voluntarios adultos sanos. Tras la administración conjunta de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios notificaron somnolencia en comparación con 1 de cada 20 cuando se administró risperidona en monoterapia, y no se notificó ningún caso cuando se administró lamotrigina en monoterapia.

En un estudio de 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I, que recibieron un régimen establecido de lamotrigina (100 - 400 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol desde 10 mg/día hasta los 30 mg/día durante un período de 7 días y se continuó una vez al día durante 7 días más. Se observó una disminución media en la C_{max} y en la AUC de lamotrigina de aproximadamente un 10%. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

Los estudios *in vitro* indican que la formación del principal metabolito de lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio mínimamente inhibida por la incubación conjunta con amitriptilina, bupropión, clonazepam, haloperidol o lorazepam. Los resultados de las pruebas *in vitro* también sugieren que el metabolismo de lamotrigina es poco probable que se vea inhibido por clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona. Los resultados de un estudio del metabolismo de bufuralol en microsomas hepáticos humanos, sugieren que lamotrigina no reduce el aclaramiento de medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6.

Interacciones con anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, la administración de la píldora anticonceptiva combinada con 30 µg de etinilestradiol/150 µg levonorgestrel causó un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble, dando lugar a una reducción del AUC y la C_{max} de lamotrigina del 52% y 39%, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron de forma gradual durante la semana de "intervalo libre de toma de anticonceptivo", siendo las concentraciones pre-dosis al final de dicha semana, de una media, aproximadamente dos veces superior al período de terapia concomitante. No es necesario ajustar la pauta recomendada de la escalada de dosis de lamotrigina únicamente por el uso de anticonceptivos hormonales, pero la dosis de mantenimiento de lamotrigina necesita ser aumentada o disminuida en la mayoría de los casos cuando se inicia o se interrumpe el uso de anticonceptivos orales.

Efectos de lamotrigina en la farmacocinética de anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, no se produjo ningún efecto en la farmacocinética del etinilestradiol de la píldora anticonceptiva oral en combinación con una dosis de 300 mg de lamotrigina en estado de equilibrio estacionario. Sin embargo, si se observó un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel, dando lugar a una reducción del AUC y C_{max} de levonorgestrel del 19% y 12%, respectivamente. Las medidas realizadas durante el estudio de los niveles sanguíneos de FSH, LH y estradiol, indicaron cierta pérdida de la

IF-2023-83938454-APN-DGAMANMAT

FARM. MARIA
PHARMALEP S.A.
DIRECTOR TECNICA
APODERADA LEGAL

supresión de la actividad hormonal ovárica de algunas mujeres, aunque las medidas de los niveles sanguíneos de progesterona indicaron que no había evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto sobre la actividad ovulatoria de este leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel y de los cambios en los niveles sanguíneos de FSH y LH. No se han realizado estudios de estos efectos con otras dosis de lamotrigina diferentes a 300 mg/día, ni con otros preparados hormonales femeninos.

Interacciones con otros medicamentos

En un estudio realizado en 10 voluntarios varones, rifampicina produjo un incremento en el aclaramiento y una disminución en la vida media de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. Los pacientes en tratamiento concomitante con rifampicina, deben seguir el régimen de tratamiento adecuado.

En un estudio realizado con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo a la mitad la concentración plasmática de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. Se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado en pacientes que reciben terapia concomitante con lopinavir/ritonavir.

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) durante 9 días redujo el AUC y la C_{max} de lamotrigina en plasma (dosis única de 100 mg) una media de un 32% y un 6%, respectivamente. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con atazanavir/ritonavir, se debe utilizar una pauta posológica apropiada.

Los datos de una evaluación *in vitro* demuestran que lamotrigina, pero no su metabolito 2-N-glucurónido, es un inhibidor del Transportador Orgánico 2 (TCO 2) a concentraciones con potencial relevancia clínica. Estos datos demuestran que lamotrigina es un inhibidor de TCO 2 con un valor Cl_{50} de 53,8 μ M. La co-administración de lamotrigina con medicamentos que se excretan por vía renal y que son substratos de TCO 2 (por ejemplo, metformina, gabapentina y vareniclina), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos.

Aunque la significación clínica de esto no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se co-administren estos medicamentos

Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgo relacionado con medicamentos antiepilépticos

Las mujeres que estén en edad fértil deben disponer del consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe reevaluar la necesidad del tratamiento con FAEs. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con antiepilépticos (FAEs) no se debe interrumpir de forma brusca ya que esto podría dar lugar a la aparición de convulsiones, lo que puede ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

Siempre que sea posible, se debe usar monoterapia, ya que la terapia con múltiples FAEs podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que el uso en monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Riesgo relacionado con lamotrigina

Embarazo

La gran cantidad de datos en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo (más de 8700), no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves incluyendo fisuras orales. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo.

En el caso de que se considere necesario el tratamiento con lamotrigina durante el embarazo, se recomienda administrar la menor dosis terapéutica posible.

Lamotrigina tiene un ligero efecto inhibitor de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que teóricamente puede producir un aumento del riesgo de daño embriofetal debido a la reducción de los niveles de ácido fólico. Se puede considerar la administración de ácido fólico en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas y en mujeres embarazadas, durante las primeras etapas del embarazo.

Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden afectar a los niveles de lamotrigina y/o a su efecto terapéutico. Ha habido informes de disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina durante el embarazo con riesgo potencial de pérdida del control de las crisis epilépticas. Después del nacimiento los niveles de lamotrigina pueden aumentar rápidamente con el riesgo de aparición de efectos adversos relacionados con la dosis. Por lo tanto, las concentraciones séricas de lamotrigina se deben monitorizar antes, durante y después del embarazo, así como después del nacimiento. Si es necesario, se debe adaptar la dosis para mantener la concentración sérica de lamotrigina en el mismo nivel que antes del embarazo, o adaptarla de acuerdo con la respuesta clínica. Además, las reacciones adversas relacionadas con la dosis se deben monitorizar después del nacimiento.

Lactancia

Existen informes que indican que lamotrigina pasa a la leche materna a concentraciones muy variables, dando lugar a niveles totales de lamotrigina en niños de hasta aproximadamente el 50% de los niveles en la madre. Por lo tanto, en algunos niños alimentados con leche materna, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden alcanzar niveles a los que pueden aparecer efectos farmacológicos. Entre el grupo limitado de niños expuestos, no se observaron reacciones adversas.

Se debe valorar el posible beneficio de la lactancia materna frente al riesgo de efectos adversos para el recién nacido. En caso de que una mujer decida alimentar con leche materna durante el tratamiento con lamotrigina, se debe monitorizar la aparición de efectos adversos en el recién nacido como sedación, erupción cutánea y una ganancia de peso escasa.

Fertilidad

Experimentos con animales no revelaron trastornos en la fertilidad por lamotrigina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a que existe una variación individual en la respuesta a todas las terapias con medicamentos antiepilépticos, los pacientes deben consultar a su médico sobre aspectos específicos relacionados con la conducción y epilepsia.

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT
FARM. MARIA T. PANZOLINO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dos estudios realizados en voluntarios han demostrado que el efecto de lamotrigina en la coordinación visual, movimiento de los ojos, balanceo del cuerpo y los efectos subjetivos sedantes no se diferenciaron del placebo. En ensayos clínicos con lamotrigina, se han informado efectos adversos de carácter neurológico tales como mareo y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta el tratamiento con lamotrigina, antes de conducir o de utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas para las indicaciones de epilepsia y de trastorno bipolar están basadas en los datos disponibles de los estudios clínicos controlados y otras experiencias clínicas y se listan en la siguiente tabla. Las categorías de frecuencias que aparecen en la tabla provienen de los estudios clínicos controlados (epilepsia en monoterapia (identificados con el símbolo †) y trastorno bipolar (identificados con el símbolo §)). Cuando la frecuencia entre los estudios clínicos en epilepsia y en trastorno bipolar es diferente, se muestra la frecuencia más conservadora. Sin embargo, cuando no estén disponibles los datos de los estudios clínicos controlados, la frecuencia se ha obtenido de otras experiencias clínicas.

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anomalías hematológicas ¹ incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, linfocitopenia, hemofagocítica (LHH) Linfadenopatía ¹	Muy raras Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de hipersensibilidad ² (incluyendo síntomas tales como	Muy raras


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LFGAL

	<p>fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías de la sangre e hígado, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico)</p> <p>Hipogammaglobulinemia</p>	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	<p>Agresividad, irritabilidad</p> <p>Confusión, alucinaciones, tics</p> <p>Pesadillas</p>	<p>Frecuentes</p> <p>Muy raras</p> <p>Frecuencia no conocida</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Dolor de cabeza^{ts}</p> <p>Somnolencia^{ts}, mareo^{ts}, temblor⁺, insomnio⁺, agitación^s Ataxia⁺</p> <p>Nistagmo⁺</p> <p>Meningitis aséptica</p> <p>Inestabilidad, alteraciones del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson³, efectos extrapiramidales, coreoatetosis⁺, aumento en la frecuencia de convulsiones</p>	<p>Muy frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Raras</p> <p>Muy raras</p>
Trastornos oculares	<p>Diplopía⁺, visión borrosa⁺</p> <p>Conjuntivitis</p>	<p>Poco frecuentes</p> <p>Raras</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Náuseas⁺, vómitos⁺, diarrea⁺, sequedad de boca^s</p>	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	<p>Fallo hepático, insuficiencia hepática⁴, aumento en los valores de las pruebas de función hepática</p>	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Erupción cutánea^{5ts}</p> <p>Alopecia</p> <p>Reacción de fotosensibilidad</p> <p>Síndrome de Stevens–Johnson^s</p> <p>Necrólisis epidérmica tóxica</p> <p>Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos</p>	<p>Muy frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Raras</p> <p>Muy raras</p>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia [§] Reacciones de tipo lupus	Frecuentes Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio [†] , dolor [§] , dolor de espalda [§]	Frecuentes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

¹ Las anomalías hematológicas y la linfadenopatía pueden o no estar asociadas al síndrome de hipersensibilidad (ver Trastornos del sistema inmunológico).

² La erupción cutánea también se ha notificado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos entre los que se incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías de la sangre e hígado. El síndrome de hipersensibilidad muestra un amplio espectro de gravedad clínica y en raras ocasiones puede producir coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Es importante resaltar que incluso cuando la erupción cutánea no es evidente, pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (ej. fiebre, linfadenopatía). Si tales signos y síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y se debe suspender el tratamiento con lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

³ Estas reacciones adversas se han notificado durante otros usos clínicos. Se ha notificado que la administración de lamotrigina puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así como producir en casos aislados efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin enfermedad previa.

⁴ La insuficiencia hepática normalmente aparece en asociación con reacciones de hipersensibilidad, pero también se han comunicado casos aislados sin la aparición de signos de hipersensibilidad.

⁵ En ensayos clínicos en adultos, aparecieron erupciones cutáneas hasta en un 8-12% de los pacientes tratados con lamotrigina y en un 5-6% de los pacientes a los que se les administró placebo. Las erupciones cutáneas dieron lugar a la retirada del tratamiento con lamotrigina en un 2% de los pacientes. La erupción cutánea, normalmente de aspecto maculopapular, aparece generalmente en las 8 semanas tras el inicio del tratamiento y desaparece al retirar la lamotrigina.

Se han dado casos de erupciones cutáneas graves potencialmente mortales, que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Aunque la mayoría de los pacientes se recupera con la retirada del tratamiento con lamotrigina algunos pacientes experimentan lesiones cutáneas irreversibles, que raramente pueden provocar la muerte.

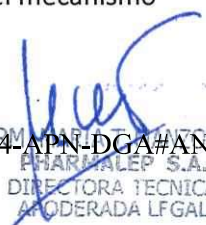
El riesgo global de aparición de la erupción está altamente asociado con:

- dosis iniciales elevadas de lamotrigina que exceden la pauta de escalada de dosis recomendada.
- uso concomitante de valproato.

La erupción cutánea también se ha comunicado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (ver Trastornos del sistema inmunológico).

En tratamientos de larga duración con lamotrigina se ha notificado una disminución de la densidad mineral del hueso, osteopenia, osteoporosis y fracturas. Se desconoce el mecanismo por el cual lamotrigina afecta al metabolismo del hueso.

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT


 FARMACIA EL CENTRO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 AUTORIZADA LFGAL

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis entre 10 y 20 veces superiores a la dosis terapéutica máxima, incluyendo casos mortales. La sobredosis ha dado lugar a la aparición de síntomas entre los que se incluyen nistagmo, ataxia, alteración de la conciencia, crisis de gran mal y coma. En pacientes con sobredosis, también se ha observado ensanchamiento del QRS (retraso en la conducción intraventricular). Cuando la duración del ensanchamiento del QRS es mayor a 100 ms, puede asociarse a toxicidad más grave.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ingresar en un hospital y se le debe aplicar el tratamiento adecuado. Si es necesario se debe llevar a cabo una terapia dirigida a reducir la absorción (carbón activo). Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica del paciente. No hay experiencia con hemodiálisis como tratamiento de la sobredosis. En seis voluntarios con insuficiencia renal, el 20% de lamotrigina fue eliminado del organismo durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Modo de Conservación:

Conservar entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 25 mg: Blisters conteniendo 14, 21, 30, 42, 50 y 56 comprimidos. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 50 mg: Blisters conteniendo 30, 42, 50, 56, 90, 100 y 200 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 100 mg: Blisters conteniendo 30, 56, 60, 90, 100 y 200 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 200 mg: Blisters conteniendo 30, 56, 100 y 200 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.


 FARM. MARIA T. MANZIOLLO
 IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Importado por: PHARMALEP S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Maria Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Venta bajo receta archivada

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 55796**

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


FARM. MARTA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-82769453 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.27 10:24:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.27 10:24:20 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE**EPIMECOR
LAMOTRIGINA
COMPRIMIDOS**

INDUSTRIA CANADIENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Contenido del prospecto:

1. Para qué se utiliza EPIMECOR.
2. Antes de usar este medicamento.
3. Uso apropiado de EPIMECOR.
4. Efectos indeseables.
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento.
6. Presentaciones.
7. Modo de conservación y almacenamiento.

1. Para qué se utiliza EPIMECOR

Epimecor/Lamotrigina pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos. Se puede utilizar para el tratamiento de dos enfermedades: **la epilepsia y el trastorno bipolar.**

Lamotrigina se utiliza para el tratamiento de la epilepsia porque bloquea las señales en el cerebro que desencadenan crisis epilépticas (ataques).

– En adultos y niños de 13 años en adelante, lamotrigina se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la epilepsia. Lamotrigina también se puede utilizar junto con otros medicamentos para el tratamiento de las crisis que produce una enfermedad llamada Síndrome de Lennox-Gastaut.

– En niños entre 2 y 12 años, lamotrigina se puede utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de las mismas enfermedades.

También se puede utilizar sin combinar con otros medicamentos para el tratamiento de un tipo de epilepsia llamado crisis de ausencia típicas.

Lamotrigina también se usa para el tratamiento del trastorno bipolar.

Las personas con trastorno bipolar (antes denominado trastorno maníaco-depresivo) padecen cambios del estado de ánimo radicales, con periodos de manía (excitación o euforia) alternados con períodos de depresión (tristeza profunda o desesperación). En adultos de 18 años en adelante, lamotrigina se puede usar, para prevenir los periodos de depresión que tienen lugar en el trastorno bipolar bien solo o en combinación con otros medicamentos. No se conoce cómo actúa lamotrigina en el cerebro para tener este efecto.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**No use este medicamento EPIMECOR / LAMOTRIGINA**

Si tiene antecedentes de alergia o si es sensible a los componentes del EPIMECOR.

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

TARINI, MARTA MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LFGAL

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, informe a su médico:

- sí tiene algún problema de riñón,
- sí tiene algún trastorno 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).
- sí en alguna ocasión le ha aparecido una erupción cutánea después de tomar lamotrigina u otros medicamentos para el trastorno bipolar o la epilepsia, o si sufre erupciones cutáneas o insolaciones después de tomar lamotrigina y con exposición al sol o la luz artificial (por ejemplo, en un solárium).
Su médico verificará su tratamiento y puede aconsejarle que evite la luz solar o se proteja frente al sol (por ejemplo, que use una crema de protección solar y/o ropa de protección),
- sí en alguna ocasión ha tenido meningitis después de tomar lamotrigina (lea la descripción de estos síntomas en la sección 4 de este prospecto: Efectos adversos raros),
- sí ya está tomando medicamentos que contienen lamotrigina.

Información importante sobre reacciones que potencialmente pueden amenazar la vida:

Un pequeño número de personas que toman lamotrigina tienen reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar la vida, las cuales pueden conducir a problemas más graves si no son tratadas. Estas reacciones pueden incluir síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Es necesario que conozca los síntomas de estas reacciones y que esté pendiente de las mismas mientras esté tomando lamotrigina. Lea la descripción de estos síntomas en la sección 4 de este prospecto. "Reacciones que potencialmente pueden amenazar la vida: consulte a su médico inmediatamente".

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada es una enfermedad genética que causa una actividad eléctrica anormal del corazón. Lamotrigina puede dar lugar a anomalías en el electrocardiograma (ECG) que pueden provocar arritmias (ritmo cardíaco anormal). Consulte a su médico si presenta esta enfermedad.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de una reacción, rara pero muy grave, del sistema inmunológico en pacientes que toman lamotrigina. Contacte de forma inmediata con su médico o farmacéutico si presenta alguno de los siguientes síntomas mientras está tomando lamotrigina: fiebre, erupción, síntomas neurológicos (p. ej., espasmos o temblor, estado confusional, alteraciones de la función cerebral).

Pensamientos de autolesión o suicidio

Los medicamentos antiepilépticos se utilizan para tratar diferentes enfermedades, entre ellas la epilepsia y el trastorno bipolar. Las personas con trastorno bipolar pueden haber tenido en alguna ocasión pensamientos de autolesión o suicidio. Si padece trastorno bipolar, puede que tenga más probabilidad de tener estos pensamientos en las siguientes situaciones:

- cuando empiece el tratamiento,
- si ha tenido anteriormente pensamientos de autolesión o suicidio,
- si tiene menos de 25 años.

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARMACIA MANZOLIDO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Si tiene pensamientos o experiencias preocupantes, o si nota que se siente peor o que desarrolla nuevos síntomas mientras esté en tratamiento con lamotrigina: **Consulte a su médico lo antes posible o acuda al hospital más cercano.**

Puede ser útil para usted explicarle a algún familiar, cuidador o a un amigo cercano que puede deprimirse o tener cambios significativos de ánimo, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si están preocupados por su depresión u otros cambios en su conducta.

Un número reducido de personas que estuvieron en tratamiento con antiepilépticos como lamotrigina también han tenido pensamientos de autolesión o suicidio. Si en cualquier momento tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico 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.
- Si lamotrigina se toma durante los 3 primeros meses del embarazo, puede haber un pequeño aumento del riesgo de que se produzcan defectos de nacimiento, incluyendo labio y/o paladar hendido.
- Puede que su médico le aconseje tomar suplementos de ácido fólico si está planeando quedarse embarazada y también durante el embarazo.

Si está en período de lactancia o si planea iniciar un período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. El principio activo lamotrigina pasa a la leche materna y puede afectar a su bebé. Su médico le comentará los riesgos y beneficios de la lactancia mientras está tomando lamotrigina y realizará revisiones periódicas a su bebé en el caso de que decida iniciar la lactancia, ya que puede sufrir somnolencia, erupción o una ganancia de peso escasa. Informe a su médico si observa alguno de estos síntomas en su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Lamotrigina 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.

3. USO APROPIADO DE EPIMECOR

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

Qué dosis de Lamotrigina tomar

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 problemas de hígado o de riñón.


FARM. MARIAT MANZOLDO
FARMALEP S.A.
LABORATORIO TECNICA
PODERADA LTDA

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

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 lamotrigina de la que su médico le haya indicado.

Normalmente, la dosis efectiva de lamotrigina para adultos y niños de 13 años y en adelante está entre 100 mg y 400 mg al día.

Para niños entre 2 y 12 años, la dosis efectiva depende de su peso corporal, normalmente entre 1 mg y 15 mg por cada kilogramo de peso del niño, hasta una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg al día.

No se recomienda el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años.

Cómo tomar la dosis de Lamotrigina

Tome su dosis de lamotrigina una o dos veces al día, 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.

Debe seguir las instrucciones de su médico en cuanto a la forma, suministro y horario en que toma este medicamento.

- Continuar tomando EPIMECOR / LAMOTRIGINA todos los días y
- Mantener bien informado a su médico sobre cómo se siente, ya sea bien o mal.

Al hacer estas dos cosas, usted y su médico juntos podrán asegurarse de que están logrando la dosis de EPIMECOR / LAMOTRIGINA que resulta más adecuada para usted.

No aconseje la administración de EPIMECOR / LAMOTRIGINA a nadie más. Su médico recetó EPIMECOR / LAMOTRIGINA únicamente para usted.

Si está tomando Lamotrigina para el tratamiento de la epilepsia

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

Si está tomando Lamotrigina para el trastorno bipolar

Lamotrigina puede tardar un tiempo en actuar, por lo que es improbable que se sienta mejor de forma inmediata. Si deja de tomar lamotrigina, no necesita reducir su dosis gradualmente. Pero aun así, antes de interrumpir el tratamiento con lamotrigina, debe consultar con su médico.

4. EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones que potencialmente pueden amenazar la vida: consulte a su médico inmediatamente.

Un número reducido de personas que toman lamotrigina 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 lamotrigina, especialmente si la

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT
 FARM. MARÍA P. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LFGAL

dosis inicial es muy alta o si el incremento de la dosis es muy rápido, o si está tomando lamotrigina 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 de su 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 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, los riñones o la sangre y puede indicarle que interrumpa el tratamiento con lamotrigina.

Si ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, su médico le indicará que nunca más debe volver a tomar lamotrigina.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH) (ver sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epimecor/Lamotrigina).

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza,
- erupción cutánea.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar a 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,


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LF GAL

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

- náuseas y 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),
- erupción cutánea o insolación tras la exposición al sol o a la luz artificial (fotosensibilidad).

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacción en la piel que puede amenazar la vida (Síndrome de Stevens Johnson) (ver también información al principio de la sección 4),
- 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 membranas que cubren el cerebro y la médula espinal (meningitis). Estos síntomas desaparecen normalmente cuando se interrumpe el tratamiento.

No obstante, si los síntomas continúan o empeoran, contacte con su médico,

- movimientos de ojos rápidos e incontrolables (nistagmo),
- picor de ojos, con secreción y legañas en los párpados (conjuntivitis).

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- una reacción en la piel que puede amenazar la vida (necrólisis epidérmica tóxica) (ver también la información al principio de la sección 4),
- reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver también la información al principio de la sección 4),
- temperatura elevada (fiebre) (ver también la información al principio de la sección 4),
- hinchazón alrededor de la cara (edema) o inflamación de las glándulas del cuello, ingles o axilas (linfadenopatía) (ver también la información al principio de la sección 4),
- cambios en la función del hígado, que se pueden observar en los análisis de sangre, o fallo hepático (ver también la información al principio de la sección 4),
- trastorno grave de la coagulación de la sangre, que puede causar sangrado o aparición inesperada de moratones (coagulación intravascular diseminada)(ver también la información al principio de la sección 4),
- cambios que se puedan observar 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 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).

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

FARM. MARTA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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,
- disminución de la inmunidad, debido a la reducción en los niveles de anticuerpos llamados inmunoglobulinas en la sangre que ayudan a proteger contra la infección.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Si está tomando Epimecor para la epilepsia:

Las crisis en algunos tipos de epilepsia pueden ocasionalmente empeorar o suceder más a menudo, mientras esté tomando lamotrigina. Algunos pacientes pueden experimentar crisis graves que pueden causar serios problemas de salud. Si las crisis suceden más a menudo o si experimenta convulsiones graves mientras está tomando lamotrigina. **Acuda a un médico inmediatamente.**

No se debe administrar lamotrigina a niños menores de 18 años para el tratamiento del trastorno bipolar. Los medicamentos indicados para el tratamiento de la depresión y de otros problemas de salud mental aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos a base de plantas u otros medicamentos adquiridos sin receta.

Su médico necesita saber si está tomando otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o para problemas de salud mental. Esto es para asegurarse de que toma la dosis correcta de lamotrigina.

Entre estos medicamentos se incluyen:

- oxcarbazepina, felbamato, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, topiramato o zonisamida, utilizados para el tratamiento de la epilepsia,
- litio, olanzapina o aripiprazol, utilizados para el tratamiento de problemas de salud mental,
- bupropión, utilizado para el tratamiento de problemas de salud mental o para dejar de fumar.

Informe a su médico si está utilizando alguno de estos medicamentos. Algunos medicamentos interactúan con lamotrigina o hacen más probable la aparición de efectos adversos. Estos incluyen:

- valproato, utilizado para el tratamiento de la epilepsia y problemas de salud mental,
- carbamazepina, indicado para el tratamiento de la epilepsia y problemas de salud mental,
- fenitoína, primidona o fenobarbital, indicados para el tratamiento de la epilepsia,
- risperidona, indicado para el tratamiento de problemas de salud mental,
- rifampicina, que es un antibiótico,
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)(SIDA) (una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir),
- anticonceptivos hormonales, como la píldora anticonceptiva (ver a continuación).

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT

Man
 MARI T. MANGOLDO
 PHARMACEUTICAL
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Informe a su médico si está utilizando cualquiera de estos medicamentos, o si empieza o deja de utilizar cualquiera de estos medicamentos.

Los anticonceptivos hormonales (como la píldora anticonceptiva) puede afectar la forma de actuar de lamotrigina

Si está utilizando un anticonceptivo hormonal o si planea empezar a usar uno: Consulte con su médico, ya que él le indicará cuales son los métodos anticonceptivos más adecuados para usted. Puede que su médico le recomiende que utilice un anticonceptivo hormonal en concreto, o que utilice otro método anticonceptivo distinto, como preservativos, diafragma o DIU.

Si está tomando un anticonceptivo hormonal como la píldora anticonceptiva, su médico puede realizarle análisis de sangre para comprobar los niveles de lamotrigina.

Lamotrigina también puede afectar a la forma de actuar de los anticonceptivos hormonales aunque es poco probable que disminuya la eficacia de estos.

Si usted está utilizando un anticonceptivo hormonal, y nota cambios en su ciclo menstrual, como sangrado intermenstrual o pérdidas entre menstruaciones: Informe a su médico.

Éstos pueden ser signos de que lamotrigina está afectando a la forma de actuar de su anticonceptivo.

Si olvidó usar EPIMECOR / LAMOTRIGINA

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

En caso de olvidar tomar dosis múltiples de lamotrigina, pregunte a su médico para que le aconseje cómo empezar el tratamiento de nuevo. Es importante que haga esto.

No deje de tomar Lamotrigina sin el consejo de su médico. Debe tomar lamotrigina durante todo el tiempo que su médico le recomiende. No deje de tomarla a no ser que su médico le aconseje hacerlo.

Si usa más EPIMECOR / LAMOTRIGINA del que debe

Si toma más lamotrigina del que debe puede ser más propenso a tener efectos adversos graves que pueden ser mortales.

Alguien que haya tomado demasiada lamotrigina puede tener alguno de estos síntomas:

- movimientos rápidos e incontrolables de ojos (nistagmo),
- torpeza y pérdida de coordinación, afectando al equilibrio (ataxia),
- cambios en el ritmo cardiaco (generalmente detectados con un ECG),
- pérdida de conciencia, convulsiones o coma.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

6. PRESENTACIONES

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 25 mg: Blisters conteniendo 14, 21, 30, 42, 50 y 56 comprimidos.

Botellas HDPE por 90 comprimidos.

IF-2023-83938454-APN-DGA#ANMAT



EPIMECOR/LAMOTRIGINA 50 mg: Blisters conteniendo 30, 42, 50, 56, 90, 100 y 200 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 100 mg: Blisters conteniendo 30, 56, 60, 90, 100 y 200 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

EPIMECOR/LAMOTRIGINA 200 mg: Blisters conteniendo 30, 56, 100 y 200 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo. Botellas HDPE por 90 comprimidos.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente desde 15 a 30°C.

Mantener alejado del alcance de los niños.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 088-333-1234”*

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55796

Importado por: PHARMALEP S.A.

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María T. Manzolido – Farmacéutica.

Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá.


FARM. MARÍA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-82769453 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.27 10:23:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.27 10:24:09 -03:00