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

DISPOSICIÓN Nº 4245

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011621-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita autorización para importar la nueva forma farmaceútica COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA en las concentraciones de 25, 50, 100, 200 y 300 mg para la especialidad medicinal denominada LAMICTAL / LAMOTRIGINA, inscripto bajo el Certificado Nº 41.967.

Que asimismo se solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal mencionada en el considerando anterior.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

Que a fojas 820 y 821 constan el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 25, 50, 100, 200 y 300 mg en la forma farmaceútica COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA las cuales se denominarán LAMICTAL XR; siendo las fórmulas cualicuantitativas: Lamotrigina 25 mg, Lactosa monohidrato 144,8 mg, Hipromelosa 2910 3550 mPas 73,95 mg, Hipromelosa 2208 53,55 mg, Dióxido de Silicio 1,5 mg, Estearato de Magnesio 1,2 mg, Agua Purificada N/A, SUBCUBIERTA: Opadry Amarillo 03B32034 7,7 mg, CUBIERTA ENTÉRICA: Copolímero de Ácido Metacrílico

Dispersión Tipo C 15,02 mg, Trietilcitrato 1,58 mg, Monoestearato de Glicerol 0,43 mg, Polisorbato 80 0,18 mg, Agua Purificada, TINTA DE IMPRESIÓN: Opacode S-1-17823 O S-1-17843 cs; Lamotrigina 50 mg, Lactosa Monohidrato 119,8 mg, Hipromelosa 2910 3550 mPas 73,95 mg, Hipromelosa 2208 53,55 mg, Dióxido de Silicio 1,5 mg, Estearato de Magnesio 1,2 mg, Agua purificada N/A, SUBCUBIERTA: Opadry Verde 03B21517 7,7 mg, CUBIERTA ENTÉRICA: Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 15,02 mg, Trietilcitrato 1,58 mg, Monoestearato de Glicerol 0,43 mg, Polisorbato 80 0,18 mg, Agua Purificada, TINTA DE IMPRESIÓN: Opacode S-1-17823 O S-1-17843 cs; Lamotrigina 100 mg, Lactosa Monohidrato 218,4 mg, Hipromelosa 2910 3550 mPas 34,8 mg, Hipromelosa 2208 45,2 mg, Estearato de Magnesio 1,6 mg, Agua purificada c.s, SUBCUBIERTA: Opadry Anaranjado 03B23523 10,2 mg, CUBIERTA ENTÉRICA: Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 17,88 mg, Trietilcitrato 1,88 mg, Monoestearato de Glicerol 0,52 mg, Polisorbato 80 0,22 mg, Agua Purificada, TINTA DE IMPRESIÓN: Opacode S-1-17823 O S-1-17843 cs; Lamotrigina 200 mg, Lactosa Monohidrato 118,4 mg, Hipromelosa 2910 3550 mPas 34,8 mg, Hipromelosa 2208 45,2 mg, Estearato de Magnesio 1,6 mg, Agua purificada c.s, SUBCUBIERTA: Opadry Azul 03B20556 10,2 mg, CUBIERTA ENTÉRICA: Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 17,88 mg, Trietilcitrato 1,88 mg, Monoestearato de Glicerol 0,52 mg, Polisorbato 80 0,22 mg, Agua

Purificada, TINTA DE IMPRESIÓN: Opacode S-1-17823 O S-1-17843 cs; Lamotrigina 300 mg, Lactosa Monohidrato 117,6 mg, Hipromelosa 2910 50 mPas 180 mg, Estearato de Magnesio 2,4 mg, Agua purificada c.s, SUBCUBIERTA: Opadry Gris 03B27692 15,3 mg, CUBIERTA ENTÉRICA: Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 20,59 mg, Trietilcitrato 2,16 mg, Monoestearato de Glicerol 0,60 mg, Polisorbato 80 0,25 mg, Agua Purificada, TINTA DE IMPRESIÓN: Opacode S-1-17822 O S-1-17843 cs; que serán importadas de ESTADOS UNIDOS; elaboradas en GLAXOSMITHKLINE LLC sito en 1011, North Arendell Avenue, Zebulon, Carolina del Norte, 27597; Laboratorio de Empaque Secundario Alternativo en GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. sito en Carlos Casares 3690 –San Fernando – Provincia de Buenos Aires; país de consumo de Anexo I: ESTADOS UNIDOS

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de las nuevas concentraciones de 25, 50, 100, 200 y 300 mg en la forma farmaceútica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA en su envase primario: FRASCO HPDE BLANCO CON TAPA DE POLIPROPILENO CON CIERRE A PRUEBA DE NIÑOS; en presentaciones conteniendo: 10 y 30 unidades.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de las nuevas concentraciones autorizadas por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de 24 MESES para la

concentración de 25 mg y de 36 MESES para las concentraciones de 50, 100, 200 y 300 mg a partir de la fecha de elaboración, conservar a Temperatura Ambiente Inferior a 25º C.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 843 a 857, 859 a 873 y prospectos de fojas 875 a 967, corresponde desglosar las fojas 843 a 847, 859 a 863, 875 a 905 respectivamente, para la especialidad medicinal denominada LAMICTAL XR.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado Nº 41.967, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscríbanse las nuevas concentraciones y forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-011621-11-8

DISPOSICION Nº: 4245

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

m.b.

4245

Dirección de Evaluación de Medicamentos A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE RÓTULO**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 25 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 25 mg contiene:
Lamotrigina 25 mg; Lactosa monohidrato 144,8 mg; Hipromelosa 2910 73,95 mg; Hipromelosa 2208 53,55 mg; Dióxido de silicio 1,5 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Agua purificada[1]; Opadry Amarillo 03B32034 7,7 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 15,02 mg; Trietilcitrato 1,58 mg; Monoestearato de Glicerol 0,43 mg; Polisorbato 80 0,18 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Liliana Alicia Gutierrez
Co-Directora Técnica
M.P. 15476

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 844
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE RÓTULO**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 50 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 50 mg contiene:
Lamotrigina 50 mg; Lactosa monohidrato 119,8 mg; Hipromelosa 2910 73,95 mg; Hipromelosa 2208 53,55 mg; Dióxido de silicio 1,5 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Agua purificada[1]; Opadry Verde 03B21517 7,7 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 15,02 mg; Trietilcitrato 1,58 mg; Monoestearato de Glicerol 0,43 mg; Polisorbato 80 0,18 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Marcela Alejandra Galperin
CO - Director Técnico
M.P. 15477

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 845
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE RÓTULO**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 100 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 100 mg contiene:
Lamotrigina 100 mg; Lactosa monohidrato 218,4 mg; Hipromelosa 2910 34,8 mg; Hipromelosa 2208 45,2 mg; Estearato de magnesio 1,6 mg; Agua purificada[1] c.s.; Opadry Anaranjado 03B23523 10,2 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 17,88 mg; Trietilcitrato 1,88 mg; Monoestearato de Glicerol 0,52 mg; Polisorbato 80 0,22 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Co-Director Técnico
M.P. 13.[illegible]

4245

FOLIO 84

**PROYECTO DE RÓTULO**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 200 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 200 mg contiene:
Lamotrigina 200 mg; Lactosa monohidrato 118,4 mg; Hipromelosa 2910 34,8 mg; Hipromelosa 2208 45,2 mg; Estearato de magnesio 1,6 mg; Agua purificada[1] c.s.; Opadry Azul 03B20556 10,2 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 17,88 mg; Trietilcitrato 1,88 mg; Monoestearato de Glicerol 0,52 mg; Polisorbato 80 0,22 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ANDAL... MARSALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. ...

**PROYECTO DE RÓTULO**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 300 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 300 mg contiene:
Lamotrigina 300 mg; Lactosa monohidrato 117,6 mg; Hipromelosa 2910 180 mg; Estearato de magnesio 2,4 mg; Agua purificada[1] c.s.; Opadry Gris 03B27692 15,3 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 20,59 mg; Trietilcitrato 2,16 mg; Monoestearato de Glicerol 0,60 mg; Polisorbato 80 0,25 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17822 o S-1-17843 c.s.

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

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

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARDOY
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15.[illegible]

4245

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 25 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**
Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 25 mg contiene:
Lamotrigina 25 mg; Excipientes c.s.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 868
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 50 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 50 mg contiene:
Lamotrigina 50 mg; Excipientes c.s.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

4245

Dirección de Evaluación de Medicamentos A.N.M.A.T. FOLIO 869

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 100 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**
Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 100 mg contiene:
Lamotrigina 100 mg; Excipientes c.s.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

4245

FOLIO 862

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 200 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**
Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 200 mg contiene:
Lamotrigina 200 mg; Excipientes c.s.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
M.N. 12178

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg – 300 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**
Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 25 mg contiene:
Lamotrigina 25 mg; Lactosa monohidrato 144,8 mg; Hipromelosa 2910 73,95 mg; Hipromelosa 2208 53,55 mg; Dióxido de silicio 1,5 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Agua purificada[1]; Opadry Amarillo 03B32034 7,7 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 15,02 mg; Trietilcitrato 1,58 mg; Monoestearato de Glicerol 0,43 mg; Polisorbato 80 0,18 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 50 mg contiene:
Lamotrigina 50 mg; Lactosa monohidrato 119,8 mg; Hipromelosa 2910 73,95 mg; Hipromelosa 2208 53,55 mg; Dióxido de silicio 1,5 mg; Estearato de magnesio 1,2 mg; Agua purificada[1]; Opadry Verde 03B21517 7,7 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 15,02 mg; Trietilcitrato 1,58 mg; Monoestearato de Glicerol 0,43 mg; Polisorbato 80 0,18 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 100 mg contiene:
Lamotrigina 100 mg; Lactosa monohidrato 218,4 mg; Hipromelosa 2910 34,8 mg; Hipromelosa 2208 45,2 mg; Estearato de magnesio 1,6 mg; Agua purificada[1] c.s.; Opadry Anaranjado 03B23523 10,2 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 17,88 mg; Trietilcitrato 1,88 mg; Monoestearato de Glicerol 0,52 mg; Polisorbato 80 0,22 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 200 mg contiene:
Lamotrigina 200 mg; Lactosa monohidrato 118,4 mg; Hipromelosa 2910 34,8 mg; Hipromelosa 2208 45,2 mg; Estearato de magnesio 1,6 mg; Agua purificada[1] c.s.; Opadry Azul 03B20556 10,2 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 17,88 mg; Trietilcitrato 1,88 mg; Monoestearato de Glicerol 0,52 mg; Polisorbato 80 0,22 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17823 o S-1-17843 c.s.

Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 300 mg contiene:
Lamotrigina 300 mg; Lactosa monohidrato 117,6 mg; Hipromelosa 2910 180 mg; Estearato de magnesio 2,4 mg; Agua purificada[1] c.s.; Opadry Gris 03B27692 15,3 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico Dispersión Tipo C 20,59 mg; Trietilcitrato 2,16 mg; Monoestearato de Glicerol 0,60 mg; Polisorbato 80 0,25 mg; Agua Purificada[1]; Opacode S-1-17822 o S-1-17843 c.s.

[1]Se utiliza durante la granulación y recubrimiento y se remueve durante el proceso.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**
Antiepiléptico (Código ATC: N03AX09).

**INDICACIONES:**
**Tratamiento coadyuvante**
**LAMICTAL® XR** está indicado como tratamiento coadyuvante de convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias (CTCG) y crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de edad ≥ 13 años.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

**Monoterapia**
**LAMICTAL® XR** está indicado para la conversión a monoterapia en pacientes de edad ≥ 13 años con crisis de inicio parcial que se encuentran en tratamiento con un único fármaco antiepiléptico (FAE).
No se ha establecido la seguridad y efectividad de **LAMICTAL® XR** (1) como monoterapia inicial o (2) para la conversión simultánea a monoterapia desde el tratamiento con dos o más FAE.

**Limitación de uso**
No se ha establecido la seguridad y efectividad de **LAMICTAL® XR** en pacientes menores de 13 años de edad.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**
**Mecanismo de acción**
Se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual lamotrigina ejerce su efecto anticonvulsivo. En modelos de animales creados para detectar la actividad anticonvulsiva, lamotrigina fue efectiva para prevenir la propagación de las convulsiones en las pruebas de electroshock máximo y pentilentetrazol, y previno las convulsiones en las pruebas de post-descarga evocada visualmente y eléctricamente para la actividad antiepiléptica. Lamotrigina también exhibió propiedades inhibitorias en un modelo de activación inducida (kindling) en ratas, tanto durante el desarrollo de la activación como en el estado completamente activado. Sin embargo, se desconoce la relevancia de estos modelos para la epilepsia humana.
Un mecanismo de acción propuesto de lamotrigina, cuya relevancia aún no se ha establecido en seres humanos, incluye un efecto sobre los canales de sodio. Estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que lamotrigina inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, estabilizando así las membranas neuronales y, por consiguiente, modulando la liberación de transmisores presinápticos de aminoácidos excitatorios (por ejemplo, glutamato y aspartato).

Efecto de lamotrigina sobre la actividad mediada por el receptor de N-metil-d-aspartato: Lamotrigina no inhibió las despolarizaciones inducidas por N-metil-d-aspartato (NMDA) en cortes corticales de rata o la formación de GMP cíclico inducida por NMDA en cerebelo inmaduro de rata, como tampoco desplazó a compuestos que son ligandos competitivos o no competitivos en el complejo de receptores de glutamato (CNQX, CGS, TCHP). La $CI_{50}$ para los efectos de lamotrigina sobre las corrientes inducidas por NMDA (en presencia de 3 µM de glicina) en neuronas del hipocampo cultivadas fue superior a 100 µM.

**Propiedades Farmacodinámicas**
Metabolismo del folato: *In vitro*, lamotrigina inhibió a la dihidrofolato reductasa, la enzima que cataliza la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima podría interferir con la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Cuando se administraron dosis diarias orales a ratas preñadas durante la organogénesis, se redujeron las concentraciones fetales, placentarias y maternas de folato. Las concentraciones significativamente reducidas de folato se asocian con teratogénesis (Ver **Uso en poblaciones específicas**). Las concentraciones de folato también se redujeron en ratas machos que recibieron dosis orales repetidas de lamotrigina. Las concentraciones disminuidas retornaron parcialmente a valores normales cuando se suministraron suplementos de ácido fólico.

Farmacodinamia cardiovascular: En perros, lamotrigina es extensamente metabolizada al metabolito 2-N-metilo. Este metabolito produce prolongación del intervalo P-R dependiente de la dosis, ensanchamiento del complejo QRS y, en dosis mayores, bloqueo completo de la conducción AV. No se anticipan efectos cardiovasculares similares en seres humanos porque sólo se hallaron trazas del metabolito 2-N-metilo (<0,6% de la dosis de lamotrigina) en la orina humana (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). Sin embargo, es concebible que las concentraciones plasmáticas de este metabolito aumenten en pacientes con disminución de la capacidad para glucuronizar lamotrigina (por ejemplo, en pacientes con

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARCELA ARGAÑARAZ
CO - DIRECTORA TECNICA
M.P. 15478

enfermedad hepática o en los que reciben medicaciones concomitantes que inhiben la glucuronidación).

**Propiedades Farmacocinéticas**
En comparación con lamotrigina de liberación inmediata, los niveles plasmáticos de lamotrigina después de la administración de **LAMICTAL® XR** no se asocian con cambios significativos en las concentraciones plasmáticas valle (trough) y se caracterizan por picos más bajos, mayor tiempo hasta alcanzar los niveles pico y menor fluctuación entre niveles pico y valle, como se describe en detalle más adelante.

Absorción: Lamotrigina se absorbe después de la administración oral con mínimo metabolismo de primer paso. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de lamotrigina.
En un estudio cruzado abierto de 44 sujetos con epilepsia que recibían FAE concomitantes, se comparó la farmacocinética en estado de equilibrio de lamotrigina después de la administración de dosis totales equivalentes de **LAMICTAL® XR** administradas una vez por día con la de lamotrigina de liberación inmediata administrada dos veces por día. En este estudio, la mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$) después de la administración de **LAMICTAL® XR** fue de 4 a 6 horas en pacientes que tomaban carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona, de 9 a 11 horas en los que tomaban valproato y de 6 a 10 horas en los que tomaban otros FAE diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato. En comparación, la mediana de $T_{máx}$ después de la administración de lamotrigina de liberación inmediata varió entre 1 y 1,5 horas.
Las concentraciones valle para lamotrigina de liberación prolongada fueron similares o mayores a las de lamotrigina de liberación inmediata, dependiendo de los FAE administrados en forma concomitante (**Tabla 1**). Se observó una disminución media de la $C_{máx}$ de lamotrigina de 11% a 29% con **LAMICTAL® XR** en comparación con lamotrigina de liberación inmediata, lo que se reflejó en una disminución de la fluctuación entre concentraciones séricas máximas y valle de lamotrigina. Sin embargo, en algunos sujetos que recibían FAE inductores enzimáticos se observó una disminución de la $C_{máx}$ de 44% a 77%. El grado de fluctuación se redujo un 17% en pacientes que tomaban FAE inductores enzimáticos, 34% en los que recibían valproato y 37% en pacientes que tomaban otros FAE diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato. Los regímenes con **LAMICTAL® XR** y con lamotrigina de liberación inmediata fueron similares en lo que respecta al área bajo la curva (AUC, un indicador de la magnitud de la biodisponibilidad) en pacientes que recibían otros FAE diferentes a los que inducen el metabolismo de lamotrigina. La biodisponibilidad relativa de lamotrigina de liberación prolongada fue un 21% menor, aproximadamente, que la de lamotrigina de liberación inmediata en sujetos que recibían FAE inductores enzimáticos. No obstante, se observó una disminución de la exposición de hasta 70% en algunos sujetos de este grupo cuando cambiaron por **LAMICTAL® XR**. Por lo tanto, podría ser necesario ajustar la dosis en algunos sujetos, de acuerdo con la respuesta terapéutica.

**Tabla 1. Biodisponibilidad de LAMICTAL® XR en estado de equilibrio en relación con lamotrigina de liberación inmediata, en dosis diarias equivalentes (razón entre la preparación de liberación prolongada y la de liberación inmediata, IC 90%)**

| Fármaco antiepiléptico concomitante | $AUC_{(0-24ss)}$ | $C_{máx}$ | $C_{min}$ |
|---|---|---|---|
| Fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos[a] | 0,79 (0,69; 0,90) | 0,71 (0,61; 0,82) | 0,99 (0,89; 1,09) |
| Valproato | 0,94 (0,81; 1,08) | 0,88 (0,75; 1,03) | 0,99 (0,88; 1,10) |
| Fármacos antiepilépticos diferentes a los antiepilépticos inductores enzimáticos[a] o valproato | 1,00 (0,88; 1,14) | 0,89 (0,78; 1,03) | 1,14 (1,03; 1,25) |



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA TRIVIÑO CARRALDE
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P. 15478

[a] Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos incluyen carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona.

Proporcionalidad de la dosis: En voluntarios sanos que no recibían ninguna otra medicación y que recibieron **LAMICTAL® XR** una vez por día, la exposición sistémica a lamotrigina aumentó en proporción directa con la dosis administrada a lo largo del rango de 50 a 200 mg. Con dosis entre 25 y 50 mg, el incremento fue menos que proporcional a la dosis y la duplicación de la dosis produjo un incremento de 1,6 veces en la exposición sistémica.

Distribución: Las estimaciones de la media del volumen de distribución aparente (Vd/F) de lamotrigina después de la administración oral variaron entre 0,9 y 1,3 l/kg. El Vd/F es independiente de la dosis y es similar entre dosis únicas y múltiples, tanto en pacientes con epilepsia como en voluntarios sanos.

Unión a las proteínas: Los datos de estudios *in vitro* indican que lamotrigina se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 55% aproximadamente en concentraciones plasmáticas de lamotrigina de 1 a 10 mcg/ml (10 mcg/ml es 4 a 6 veces la concentración plasmática valle observada en estudios controlados de eficacia). Debido a que lamotrigina no se une intensamente a las proteínas plasmáticas, son improbables las interacciones clínicamente significativas con otros fármacos por competición por los sitios de unión a las proteínas. La unión de lamotrigina a las proteínas plasmáticas no se modificó en presencia de concentraciones terapéuticas de fenitoína, fenobarbital o valproato. Lamotrigina no desplazó a otros FAE (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) de los sitios de unión a las proteínas.

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

Inducción enzimática: No se han evaluado sistemáticamente los efectos de lamotrigina sobre la inducción de familias específicas de isoenzimas oxidasas de función mixta.
Después de administraciones múltiples (150 mg dos veces por día) a voluntarios normales que no tomaban otras medicaciones, lamotrigina indujo su propio metabolismo, lo que resultó en una disminución de 25% en $t_{½}$ y un incremento de 37% en el clearance aparente (Cl/F) en estado de equilibrio, en comparación con los valores obtenidos en los mismos voluntarios después de una dosis única. Las evidencias reunidas de otras fuentes sugieren que podría no ocurrir auto-inducción por lamotrigina cuando este fármaco se administra como tratamiento coadyuvante en pacientes que reciben medicamentos inductores enzimáticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina (Ver **Interacciones**).

Eliminación: En la **Tabla 2** se resumen la vida media de eliminación y el clearance aparente de lamotrigina después de la administración oral de lamotrigina de liberación inmediata a pacientes adultos con epilepsia y voluntarios sanos. La vida media y el clearance aparente varían según la administración concomitante de FAE.
Debido a que la vida media de lamotrigina después de la administración de dosis únicas de lamotrigina de liberación inmediata es comparable a la observada después de la administración de **LAMICTAL® XR**, es de esperar que los cambios en la vida media de lamotrigina con **LAMICTAL® XR** sean similares.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

**Tabla 2. Medias[a] de parámetros farmacocinéticos de lamotrigina de liberación inmediata en voluntarios sanos y pacientes adultos con epilepsia**

| Población adulta en estudio | Número de sujetos | $t_{½}$: vida media de eliminación (h) | Cl/F: clearance plasmático aparente (ml/min/kg) |
|---|---|---|---|
| **Voluntarios sanos que no tomaban otras medicaciones:** | | | |
| Dosis única de lamotrigina | 179 | 32,8 (14,0-103,0) | 0,44 (0,12-1,10) |
| Múltiples dosis de lamotrigina | 36 | 25,4 (11,6-61,6) | 0,58 (0,24-1,15) |
| **Voluntarios sanos que tomaban valproato:** | | | |
| Dosis única de lamotrigina | 6 | 48,3 (31,5-88,6) | 0,30 (0,14-0,42) |
| Múltiples dosis de lamotrigina | 18 | 70,3 (41,9-113,5) | 0,18 (0,12-0,33) |
| **Pacientes con epilepsia que tomaban valproato solamente:** | | | |
| Dosis única de lamotrigina | 4 | 58,8 (30,5-88,8) | 0,28 (0,16-0,40) |
| **Pacientes con epilepsia que tomaban carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona[b] más valproato:** | | | |
| Dosis única de lamotrigina | 25 | 27,2 (11,2-51,6) | 0,53 (0,27-1,04) |
| **Pacientes con epilepsia que tomaban carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona[b]:** | | | |
| Dosis única de lamotrigina | 24 | 14,4 (6,4-30,4) | 1,10 (0,51-2,22) |
| Múltiples dosis de lamotrigina | 17 | 12,6 (7,5-23,1) | 1,21 (0,66-1,82) |

[a] La mayoría de las medias de los parámetros en cada estudio tenían coeficientes de variación entre 20% y 40% para la vida media y Cl/F y entre 30% y 70% para el $T_{máx}$. Los valores medios globales se calcularon a partir de las medias de estudios individuales ponderadas según la cantidad de voluntarios/pacientes en cada estudio. Los números entre paréntesis debajo de cada parámetro representan el rango de valores en voluntarios/pacientes individuales en los estudios.

[b] Se demostró que carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona aumentan el clearance aparente de lamotrigina. También se demostró que los anticonceptivos orales con estrógenos y otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina, aumentan el clearance aparente de lamotrigina (Ver **Interacciones**).

Interacciones medicamentosas: La coadministración de ciertos medicamentos afecta el clearance aparente de lamotrigina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, e **Interacciones**).
En la **Tabla 3** se resumen los efectos netos de las interacciones medicamentosas con lamotrigina. Los detalles de los estudios de interacción, realizados con lamotrigina de liberación inmediata, se presentan en la **Tabla 3**.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 880 A.N.M.A.T.

**Tabla 3. Resumen de interacciones medicamentosas con lamotrigina**

| Fármaco | Concentración plasmática del fármaco con lamotrigina coadyuvante[a] | Concentración plasmática de lamotrigina con fármacos coadyuvantes[b] |
|---|---|---|
| Anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/ levonorgestrel[c]) | ↔[d] | ↓ |
| Bupropion | No evaluada | ↔ |
| Carbamazepina | ↔ | ↓ |
| Epóxido de carbamazepina[e] | ? | |
| Felbamato | No evaluada | ↔ |
| Gabapentina | No evaluada | ↔ |
| Levetiracetam | ↔ | ↔ |
| Litio | ↔ | No evaluada |
| Olanzapina | ↔ | ↔[f] |
| Oxcarbazepina | ↔ | ↔ |
| Metabolito 10-monohidroxi oxcarbazepina[g] | ↔ | |
| Fenobarbital/primidona | ↔ | ↓ |
| Fenitoína | ↔ | ↓ |
| Pregabalina | ↔ | ↔ |
| Rifampicina | No evaluada | ↓ |
| Topiramato | ↔[h] | ↔ |
| Valproato | ↓ | ↑ |
| Valproato + fenitoína y/o carbamazepina | No evaluada | ↔ |
| Zonisamida | No evaluada | ↔ |

[a] De estudios clínicos de tratamiento coadyuvante y en voluntarios.
[b] Se estimaron los efectos netos comparando los valores de clearance medios obtenidos en estudios clínicos de tratamiento coadyuvante y en voluntarios.
[c] En estudios clínicos, no se evaluó sistemáticamente el efecto de otras preparaciones anticonceptivas hormonales o de terapias hormonales sustitutivas sobre la farmacocinética de lamotrigina, aunque el efecto podría ser similar al observado con las combinaciones de etinilestradiol/levonorgestrel.
[d] Disminución leve de levonorgestrel.
[e] No administrado, pero un metabolito activo de carbamazepina.
[f] Disminución leve; no se espera que sea clínicamente relevante.
[g] No administrado, pero un metabolito activo de oxcarbamazepina.
[h] Aumento leve; no se espera que sea clínicamente relevante.
↔ = Sin efecto significativo.
? = Datos contradictorios.

<u>Anticonceptivos orales con estrógenos</u>: En 16 voluntarias, un anticonceptivo oral con 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel aumentó el clearance aparente de lamotrigina (300 mg/día) aproximadamente al doble, con disminuciones medias del AUC de 52% y de la $C_{máx}$ de 39%. En este estudio, las concentraciones séricas valle de lamotrigina aumentaron gradualmente y en promedio fueron aproximadamente 2 veces más elevadas al final de la semana de administración de la preparación hormonal inactiva en comparación con las concentraciones valle de lamotrigina al final del ciclo de tratamiento hormonal activo.
Se produjeron aumentos graduales transitorios de los niveles plasmáticos de lamotrigina (aumento al doble aproximadamente) durante la semana de administración de la preparación hormonal

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Farmacéutica Responsable
Dra. Mónica Tecnica
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 881 A.N.M.A.T.

inactiva (semana sin píldora) en mujeres que además no tomaban una medicación que aumentara el clearance de lamotrigina (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos inductores de la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina) (Ver **Interacciones**). El aumento de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina será mayor si se aumenta la dosis de **LAMICTAL® XR** unos pocos días antes de la semana sin píldora o durante ella. Los aumentos de los niveles plasmáticos de lamotrigina podrían producir reacciones adversas dependientes de la dosis.
En el mismo estudio, la administración concomitante de lamotrigina (300 mg/día) en 16 voluntarias no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol del anticonceptivo oral. Se produjeron disminuciones medias en el AUC y la $C_{máx}$ del componente de levonorgestrel de 19% y 12%, respectivamente. Las mediciones de progesterona sérica indicaron que no se observaron evidencias hormonales de ovulación en ninguna de las 16 voluntarias, aunque las mediciones de los niveles séricos de FSH, LH y estradiol indicaron que se producía cierta pérdida de la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
No se evaluaron sistemáticamente los efectos de las dosis de lamotrigina mayores de 300 mg/día en estudios clínicos controlados.
Se desconoce la significación clínica de los cambios hormonales observados sobre la actividad ovulatoria. No obstante, no es posible descartar la posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes. Por lo tanto, se debe instruir a las pacientes para que informen de inmediato cualquier cambio en sus patrones menstruales (por ejemplo, sangrado intercurrente).
Podrían requerirse ajustes de las dosis en mujeres que reciben anticonceptivos orales con estrógenos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Otros anticonceptivos hormonales o terapias de reemplazo hormonal: No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de otros medicamentos anticonceptivos o de terapias de reemplazo hormonal sobre la farmacocinética de lamotrigina.
Se informó que etinilestradiol, no los progestágenos, aumentó el clearance de lamotrigina hasta 2 veces y las píldoras que sólo contienen progestágenos no afectaron los niveles plasmáticos de lamotrigina. Por lo tanto, probablemente no se requieran ajustes en las dosis de **LAMICTAL® XR** en presencia de progestágenos solamente.

Bupropion: La farmacocinética de una dosis única de 100 mg de lamotrigina en voluntarios sanos (n = 12) no se modificó con la administración concomitante de una formulación de bupropión de liberación sostenida (150 mg dos veces por día) iniciada 11 días antes de la dosis de lamotrigina.

Carbamazepina: Lamotrigina no tuvo un efecto apreciable sobre la concentración plasmática en estado de equilibrio de carbamazepina. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de mareos, diplopía, ataxia y visión borrosa en pacientes que reciben carbamazepina con lamotrigina que en pacientes que reciben otros FAE con lamotrigina (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). El mecanismo de esta interacción no es claro. El efecto de lamotrigina sobre las concentraciones plasmáticas de epóxido de carbamazepina no se ha aclarado. En un pequeño subconjunto de pacientes (n = 7) estudiados en un estudio controlado con placebo, lamotrigina no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de epóxido de carbamazepina, pero en un pequeño estudio no controlado (n = 9), los niveles de epóxido de carbamazepina aumentaron.
El agregado de carbamazepina disminuye las concentraciones de lamotrigina en estado de equilibrio un 40% aproximadamente.

Esomeprazol: En un estudio de 30 sujetos, la coadministración de **LAMICTAL® XR** no produjo cambios significativos en los niveles de lamotrigina y una pequeña disminución del $T_{máx}$. Los niveles de pH gástrico no se modificaron en comparación con los observados antes de la administración de lamotrigina.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

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

Inhibidores de folato: Lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa. Los profesionales que prescriben deben conocer esta acción al indicar otros medicamentos que inhiben el metabolismo del folato.

Gabapentina: Sobre la base de un análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos en 34 pacientes que recibieron lamotrigina con gabapentina o sin ella, gabapentina no modificaría el clearance aparente de lamotrigina.

Levetiracetam: Durante estudios clínicos controlados con placebo se evaluaron las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina mediante la evaluación de las concentraciones séricas de ambos agentes. Estos datos indican que lamotrigina no influye sobre la farmacocinética de levetiracetam y que éste no influye sobre la farmacocinética de lamotrigina.

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

Olanzapina: El AUC y la $C_{máx}$ de olanzapina fueron similares después de la adición de olanzapina (15 mg una vez por día) a lamotrigina (200 mg una vez por día) en varones voluntarios sanos (n = 16) en comparación con el AUC y la $C_{máx}$ en voluntarios sanos que recibieron olanzapina sola (n = 16).
En el mismo estudio, el AUC y la Cmáx de lamotrigina disminuyeron en promedio un 24% y 20%, respectivamente, después de la adición de olanzapina a lamotrigina en voluntarios sanos, en comparación con los que recibieron lamotrigina sola. Se estima que esta disminución de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no es clínicamente relevante.

Oxcarbazepina: El AUC y la $C_{máx}$ de oxcarbazepina y su metabolito activo 10-monohidroxi-oxcarbazepina no fueron significativamente diferentes después de la adición de oxcarbazepina (600 mg dos veces por día) a lamotrigina (200 mg una vez por día) en varones voluntarios sanos (n = 13), en comparación con valores voluntarios sanos que recibieron oxcarbazepina sola (n = 13).
En el mismo estudio, el AUC y la $C_{máx}$ de lamotrigina fueron similares después del agregado de oxcarbazepina (600 mg dos veces por día) a lamotrigina en varones voluntarios sanos, en comparación con los que recibieron lamotrigina sola. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de cefalea, mareos, náuseas y somnolencia con la coadministración de lamotrigina y oxcarbazepina en comparación con lamotrigina sola u oxcarbazepina sola.

Fenobarbital, primidona: La adición de fenobarbital o primidona disminuye las concentraciones de lamotrigina en estado de equilibrio un 40% aproximadamente.

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

Pregabalina: Las concentraciones plasmáticas valle de lamotrigina en estado de equilibrio no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg 3 veces por día). No se observaron interacciones farmacocinética entre lamotrigina y pregabalina.

Rifampicina: En 10 varones voluntarios, la rifampicina (600 mg/día por 5 días) aumentó significativamente el clearance aparente de una única dosis de 25 mg de lamotrigina aproximadamente al doble (el AUC disminuyó un 40% aproximadamente).



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Evaluación de Medicamentos FOLIO 883 A.N.M.A.T.

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

Valproato: Cuando se administró lamotrigina a voluntarios sanos (n = 18) que recibían valproato, las concentraciones plasmáticas de valproato en estado de equilibrio disminuyeron en promedio un 25% a lo largo de un período de 3 semanas y posteriormente se estabilizaron. Sin embargo, en estudios clínicos controlados, la adición de lamotrigina al tratamiento existente no produjo cambios en las concentraciones plasmáticas de valproato en pacientes adultos o pediátricos.
El agregado de valproato aumentó las concentraciones de lamotrigina en estado de equilibrio en voluntarios sanos en algo más de 2 veces. En un estudio, se alcanzó la inhibición máxima del clearance de lamotrigina con dosis de valproato entre 250 y 500 mg/día y no aumentó cuando se incrementó aún más la dosis de valproato.

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

Inductores o inhibidores conocidos de la glucuronidación: No se evaluaron sistemáticamente otros fármacos diferentes a los mencionados anteriormente en combinación con lamotrigina. Debido a que lamotrigina se metaboliza en forma predominante mediante conjugación con ácido glucurónico, los fármacos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar el clearance aparente de lamotrigina y podrían requerirse ajustes en las dosis de **LAMICTAL® XR** basados en la respuesta clínica.

Otros: Los resultados de experimentos *in vitro* sugieren que es improbable que la administración concomitante de amitriptilina, clonazepam, clozapina, fluoxetrina, haloperidol, lorazepam, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona disminuya el clearance de lamotrigina.
Los resultados de experimentos *in vitro* sugieren que lamotrigina no reduce el clearance de los fármacos eliminados en forma predominante por la vía de CYP2D6.

Poblaciones especiales:
*Pacientes con disfunción renal*: Doce voluntarios con insuficiencia renal crónica (clearance medio de creatinina: 13 ml/min, rango: 6 a 23) y en otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis recibieron una dosis única de 100 mg de lamotrigina de liberación inmediata. Las medias de las vidas medias plasmáticas determinadas en el estudio fueron de 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 13,0 horas (durante la hemodiálisis) y 57,4 horas (entre las sesiones de hemodiálisis) en comparación con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio, aproximadamente 20% (rango: 5,6 a 35,1) de la cantidad de lamotrigina presente en el organismo fie eliminada por hemodiálisis durante una sesión de 4 horas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

*Enfermedad hepática*: Se evaluó la farmacocinética de lamotrigina después de una dosis única de 100 mg de lamotrigina de liberación inmediata en 24 sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa (sistema de clasificación de Child-Pugh) y se comparó con 12 sujetos sin disfunción hepática. Los pacientes con disfunción hepática severa no tenían ascitis (n = 2) o presentaban esta alteración (n = 5). La media del clearance aparente de lamotrigina en pacientes con disfunción hepática leve (n = 12), moderada (n = 5), severa sin ascitis (n = 2) y severa con ascitis (n = 5) fueron 0,30 ± 0,09; 0,24 ± 0,1; 0,21 ± 0,04 y 0,15 ± 0,09 ml/min/kg, respectivamente, en comparación con 0,37 ± 0,1 ml/min/kg en los controles sanos. Las medias de las vidas medias de lamotrigina en pacientes con disfunción hepática leve, moderada, severa sin ascitis y severa con ascitis fueron 46 ± 20; 72 ± 44; 67 ± 11 y 100 ± 48 horas, respectivamente, en comparación con 33 ± 7 horas en controles sanos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 884 A.N.M.A.T.

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

*Sexo*: El sexo no afecta el clearance de lamotrigina sin embargo, durante la fase de aumento escalonado de la dosis de lamotrigina de liberación inmediata en un estudio clínico en pacientes con epilepsia que recibían una dosis estable de valproato (n = 77), las medias de las concentraciones valle de lamotrigina, no corregidas para el peso, fueron entre 24% y 45% más elevadas (0,3 a 1,7 mcg/ml) en las mujeres que en los hombres.

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

*Pacientes pediátricos*: No se han establecido la seguridad y efectividad de **LAMICTAL® XR** en pacientes menores de 13 años.

**Estudios Clínicos:**

*Tratamiento coadyuvante para las convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias*

La efectividad de **LAMICTAL® XR** como tratamiento coadyuvante se estableció para las convulsiones TCGP en un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de 19 semanas de duración, en 143 pacientes de 13 años de edad o mayores (n = 70 con **LAMICTAL® XR** y n = 73 con placebo). Los pacientes con por lo menos 3 convulsiones TCGP durante una fase basal de 8 semanas fueron randomizados a 19 semanas de tratamiento con **LAMICTAL® XR** o placebo agregados a su régimen de base de FAE hasta con 2 fármacos. Se administró a los pacientes un régimen de dosis fija, con dosis objetivo que variaron entre 200 y 500 mg/día de **LAMICTAL® XR** basadas en los FAE concomitantes (dosis objetivo = 200 mg para valproato, 300 mg para FAE que no alteran los niveles plasmáticos de lamotrigina y 500 mg para los FAE inductores enzimáticos).

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el porcentaje de cambio desde la evaluación basal en la frecuencia de convulsiones TCGP (tasa de pacientes con respuesta) durante la fase de tratamiento doble ciego. Para la población con intención de tratamiento, la mediana del porcentaje de disminución de la frecuencia de convulsiones TCGP fue de 75% en pacientes tratados con **LAMICTAL® XR** y 32% en los tratados con placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa, definida como un valor de *P* bilateral ≤0,05.

La **Figura 1** presenta el porcentaje de pacientes (eje X) con un porcentaje de disminución de la frecuencia de convulsiones TCGP (tasa de pacientes con respuesta) desde la evaluación basal durante todo el período de tratamiento por lo menos igual al que se representa en el eje Y. Un valor positivo sobre el eje Y indica mejoría desde la evaluación basal (es decir, disminución de la frecuencia convulsiva), mientras que un valor negativo indica agravamiento con respecto a la evaluación basal (es decir, aumento de la frecuencia convulsiva). Por lo tanto, en una representación de este tipo, una curva de tratamiento efectivo se encuentra desviada a la izquierda de la curva de placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron un nivel determinado de disminución de la frecuencia de convulsiones TCGP fue constantemente mayor para el grupo tratado con **LAMICTAL® XR** que en los pacientes del grupo placebo. Por ejemplo, 70% de los pacientes randomizados a **LAMICTAL® XR** experimentaron una disminución de 50% o más en la frecuencia de convulsiones TCGP, contra 32% de los randomizados a placebo. Los pacientes con un aumento > 100% en la frecuencia de convulsiones se representan en el eje Y como iguales o mayores a -100%.

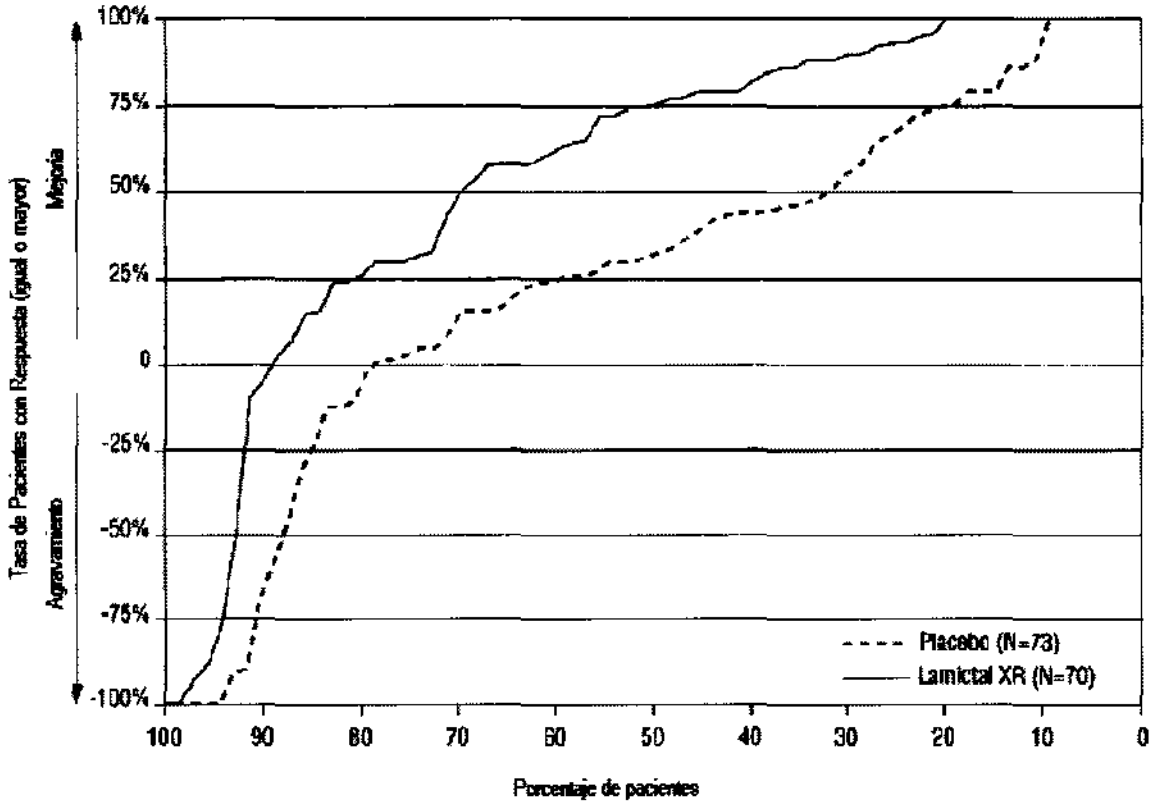
**Figura 1. Proporción de pacientes por tasa de sujetos con respuesta para los grupos tratados con LAMICTAL® XR y con placebo (estudio sobre convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias)**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

FOLIO 885
A.N.M.A.T.




*Tratamiento coadyuvante para las crisis de inicio parcial*

La efectividad de lamotrigina de liberación inmediata como tratamiento coadyuvante inicialmente se estableció en 3 estudios pivotales multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego en 355 adultos con crisis de inicio parcial refractarias.

La efectividad de **LAMICTAL® XR** como tratamiento coadyuvante en las crisis de inicio parcial, con generalización secundaria o sin ella se estableció en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 19 semanas de duración, en 236 pacientes de 13 años de edad o mayores (aproximadamente 93% de los pacientes tenían entre 16 y 65 años). Alrededor de 35% de los pacientes eran de EE.UU. y aproximadamente 64% eran de otros países, incluidos Argentina, Brasil, Chile, Alemania, India, Corea, Federación Rusa y Ucrania. Pacientes con por lo menos 8 crisis de inicio parcial durante una fase basal prospectiva de 8 semanas (o una fase basal prospectiva de 4 semanas sumada a una fase basal histórica documentada de 4 semanas con datos diarios de convulsiones) fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con **LAMICTAL® XR** (n = 116) o placebo (n = 120) agregados a su régimen de base de 1 o 2 FAE. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban tomando 2 FAE en forma concomitante en el período basal. Las dosis objetivo variaron entre 200 y 500 mg/día de **LAMICTAL® XR** basadas en el FAE concomitante (dosis objetivo = 200 mg para valproato, 300 mg para FAE que no alteran los niveles plasmáticos de lamotrigina y 500 mg para FAE inductores enzimáticos). La mediana de la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana en la evaluación basal fue de 2,3 para **LAMICTAL® XR** y 2,1 para placebo.

El criterio de valoración primario fue la mediana del porcentaje de cambio desde la evaluación basal en la frecuencia de crisis de inicio parcial durante toda la fase de tratamiento doble ciego. Las medianas del porcentaje de disminución de las crisis de inicio parcial semanalmente fueron de 47% en pacientes tratados con **LAMICTAL® XR** y 25% en los tratados con placebo, una diferencia estadísticamente significativa, definida como un valor de *P* bilateral ≤0,05.

La **Figura 2** presenta el porcentaje de pacientes (eje X) con un porcentaje de disminución de la frecuencia de crisis de inicio parcial (tasa de pacientes con respuesta) desde la evaluación basal

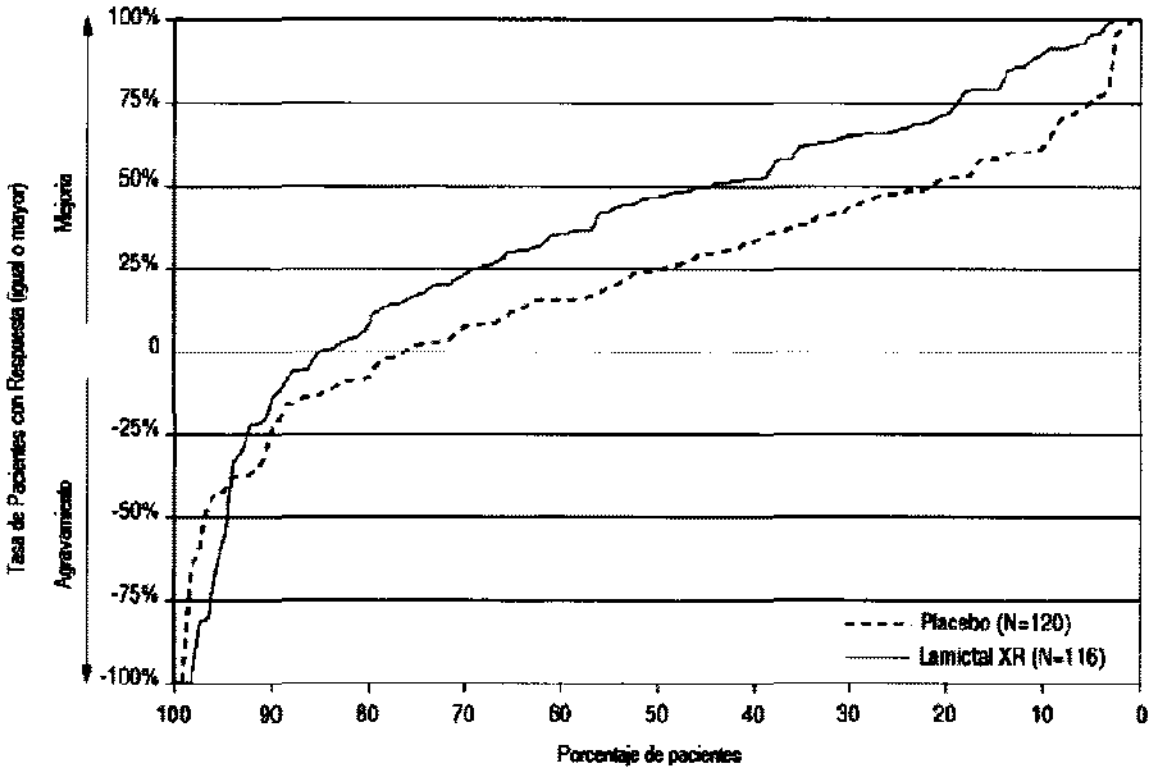
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
M.P. 15473

durante todo el período de tratamiento por lo menos igual al representado sobre el eje Y. La proporción de pacientes que alcanzaron cualquier nivel de disminución de la frecuencia de crisis de inicio parcial fue constantemente mayor para el grupo tratado con **LAMICTAL® XR** que en el grupo placebo. Por ejemplo, 44% de los pacientes randomizados a **LAMICTAL® XR** experimentaron una reducción de la frecuencia de crisis de inicio parcial de 50% o más, en comparación con 21% de los randomizados a placebo.

**Figura 2. Proporción de pacientes por tasa de sujetos con respuesta para los grupos tratados con LAMICTAL® XR y con placebo (estudio de crisis de inicio parcial)**




**Conversión a monoterapia para las crisis de inicio parcial**

La efectividad de **LAMICTAL® XR** como monoterapia para las crisis de inicio parcial se estableció en un estudio con controles históricos en 223 adultos con crisis de inicio parcial. La metodología de los controles históricos se describe en una publicación de French et al. Brevemente, en este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir finalmente **LAMICTAL® XR** 300 mg o 250 mg una vez por día y sus respuestas se compararon con las de un grupo de controles históricos. El control histórico consistió en un análisis agrupado de los grupos de control de 8 estudios de diseño similar, que utilizaron una dosis subterapéutica de un FAE como comparador. Se consideró que se demostraba la superioridad estadística con respecto al control histórico si el valor superior del intervalo de 95% de confianza para la proporción de pacientes que cumplían los criterios de escape en el grupo que recibió **LAMICTAL® XR** se mantenía por debajo del valor inferior del intervalo de 95% de predicción de 65,3% derivado de los datos del control histórico.

En este estudio, pacientes de edades ≥ 13 años experimentaron por lo menos 4 convulsiones parciales durante un período basal de 8 semanas, con por lo menos 2 convulsiones registradas durante cada uno de los 2 períodos consecutivos de 4 semanas mientras recibían valproato o un FAE no inductor enzimático. Se agregó **LAMICTAL® XR** a valproato o a un FAE no inductor enzimático en un período de 6 o 7 semanas, seguido de retiro gradual del FAE de base. Luego, los pacientes continuaron con monoterapia con **LAMICTAL® XR** por 12 semanas. Los criterios de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 887 A.N.M.A.T.

escape fueron uno o más de los siguientes: (1) Duplicación del recuento promedio mensual de convulsiones durante 28 días consecutivos, (2) duplicación de la mayor frecuencia de convulsiones en 2 días consecutivos durante toda la fase de tratamiento, (3) surgimiento de un nuevo tipo de convulsiones en comparación con el período basal y (4) prolongación clínicamente significativa de convulsiones tonicoclónicas generalizadas o agravamiento de las convulsiones para las cuales el investigador consideró necesaria una intervención. Estos criterios fueron similares a los utilizados en los 8 estudios controlados que constituyeron el control histórico.
Los límites superiores del intervalo de 95% de confianza para los sujetos que cumplieron criterios de escape (40,2% a 300 mg/día y 44,5% a 250 mg/día) fueron inferiores al umbral de 65,3% derivado de los datos del control histórico.
Aunque la población del estudio no fue completamente comparable a la población del control histórico y el estudio no se realizó en forma completamente enmascarada, numerosos análisis de sensibilidad apoyaron los resultados primarios. La eficacia se fundamentó además por la efectividad establecida de la formulación de liberación inmediata como monoterapia.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**
**LAMICTAL® XR**, Comprimidos de Liberación Prolongada, se toma una vez por día, con alimentos o en ayunas. Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben masticarse, triturarse o dividirse.

**Consideraciones posológicas generales**
Erupción: Existen algunos indicios, aún no probados, que sugieren que el riesgo de erupción severa, potencialmente fatal, aumentaría por (1) la administración concomitante de **LAMICTAL® XR** con valproato, (2) exceder la dosis inicial recomendada de **LAMICTAL® XR** o (3) exceder el aumento progresivo recomendado de la dosis de **LAMICTAL® XR**. Sin embargo, se han producido casos en ausencia de estos factores (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Por lo tanto, es importante seguir estrictamente las recomendaciones posológicas.
El riesgo de erupciones no serias podría ser mayor cuando se excede la dosis inicial recomendada y/o la velocidad de aumento progresivo de la dosis de **LAMICTAL® XR** y en pacientes con antecedentes de alergia o erupción con otros FAE.
Se recomienda que **LAMICTAL® XR** no se reinicie en pacientes que discontinúen el tratamiento por erupción asociada con el tratamiento previo con lamotrigina, excepto que los beneficios potenciales excedan claramente a los riesgos. Si se decide reiniciar el tratamiento en un paciente que ha discontinuado **LAMICTAL® XR**, debe valorarse la necesidad de reiniciarlo con las recomendaciones posológicas iniciales. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo transcurrido desde la dosis previa, mayor deberá ser la consideración del reinicio con las recomendaciones posológicas iniciales. Si un paciente ha discontinuado el tratamiento con lamotrigina por un lapso mayor de 5 vidas medias, se recomienda seguir las recomendaciones y lineamientos posológicos iniciales. Otras medicaciones administradas en forma concomitante afectan la vida media de lamotrigina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

**LAMICTAL® XR** concomitante a fármacos que inducen o inhiben la glucuronidación: No se han evaluado sistemáticamente fármacos diferentes a los enumerados en **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**) en combinación con lamotrigina. Debido a que lamotrigina se metaboliza en forma predominante por conjugación con ácido glucurónico, los fármacos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar el clearance aparente de lamotrigina y pueden requerirse ajustes de las dosis de **LAMICTAL® XR** de acuerdo con la respuesta clínica.

Niveles plasmáticos objetivo: No se ha establecido el rango de concentraciones plasmáticas terapéuticas de lamotrigina. La administración de **LAMICTAL® XR** debe basarse en la respuesta terapéutica (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 888 A.N.M.A.T.

Mujeres que toman anticonceptivos orales con estrógenos:
*Comienzo del tratamiento con **LAMICTAL® XR** en mujeres que toman anticonceptivos orales con estrógenos*: Aunque se demostró que los anticonceptivos orales con estrógenos aumentan el clearance de lamotrigina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**), no se requerirían ajustes en los lineamientos posológicos recomendados para **LAMICTAL® XR** basándose exclusivamente en el uso de anticonceptivos orales con estrógenos. Por lo tanto, el aumento progresivo de la dosis debe seguir los lineamientos recomendados para iniciar el tratamiento coadyuvante con **LAMICTAL® XR** basado en el tratamiento concomitante con FAE u otras medicaciones (véase la **Tabla 4**). Véanse a continuación los ajustes de las dosis de mantenimiento de **LAMICTAL® XR** en mujeres que toman anticonceptivos orales con estrógenos.
*Ajustes en la dosis de mantenimiento de **LAMICTAL® XR** en mujeres que toman anticonceptivos orales con estrógenos:*

*(1)En tratamiento con anticonceptivos orales con estrógenos*: Para las mujeres que no toman carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**), será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de **LAMICTAL® XR** hasta 2 veces con respecto a la dosis de mantenimiento objetivo recomendada con el fin de mantener un nivel plasmático constante de lamotrigina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

*(2)Inicio de tratamiento con anticonceptivos orales con estrógenos*: En mujeres que toman una dosis estable de **LAMICTAL® XR** y que no se encuentran en tratamiento con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**), en la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento hasta 2 veces con el fin de mantener un nivel plasmático constante de lamotrigina. Los incrementos de dosis deben comenzar en cuanto se inicia el tratamiento con el anticonceptivo oral y continuar, sobre la base de la respuesta clínica, no más rápidamente que entre 50 y 100 mg/día por semana. Los incrementos de dosis no deben exceder la velocidad recomendada (véase la **Tabla 4**) excepto que los niveles plasmáticos de lamotrigina o la respuesta clínica justifiquen incrementos mayores. Pueden producirse incrementos transitorios graduales en los niveles plasmáticos de lamotrigina durante la semana con la preparación hormonal inactiva (semana sin píldora) y estos incrementos serán mayores si se realizan incrementos de dosis en los días previos o durante la semana con la preparación hormonal inactiva. Los niveles plasmáticos más elevados de lamotrigina podrían provocar reacciones adversas adicionales, como mareos, ataxia y diplopía. Si se produjeran reacciones adversas atribuibles a **LAMICTAL® XR** de manera constante durante la semana sin píldora podrían requerirse ajustes de dosis en el régimen de mantenimiento global. No se recomienda realizar ajustes de dosis limitados a la semana sin píldora. Para las mujeres que toman **LAMICTAL® XR** junto con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**), no sería necesario realizar ajustes en la dosis de **LAMICTAL® XR**.

*(3)Suspensión del tratamiento con anticonceptivos orales con estrógenos*: Para las mujeres que no toman carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**), en la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de **LAMICTAL® XR** hasta un 50% con el fin de mantener un nivel plasmático constante de lamotrigina. La disminución de la dosis de **LAMICTAL® XR** no debe ser mayor que 25% de la dosis diaria total por semana, en un lapso de 2 semanas, excepto que la respuesta clínica o los niveles plasmáticos de lamotrigina indiquen lo contrario (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). Para las mujeres que toman **LAMICTAL® XR** junto con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina, como rifampicina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**), no sería necesario realizar ajustes en la dosis de **LAMICTAL® XR**.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



Co-Directora Técnica
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 889 A.N.M.A.T.

Mujeres en tratamiento con otras preparaciones de anticonceptivos hormonales o terapia de reemplazo hormonal: No se ha estudiado sistemáticamente el efecto de otras preparaciones de anticonceptivos hormonales o de la terapia de reemplazo hormonal sobre la farmacocinética de lamotrigina. Se informó que el etinilestradiol, no los progestágenos, aumentaron el clearance de lamotrigina hasta 2 veces y las píldoras que sólo contienen progestágenos no afectaron los niveles plasmáticos de lamotrigina. Por lo tanto, probablemente no se requieran ajustes en las dosis de **LAMICTAL® XR** en presencia de progestágenos solamente.

Pacientes con disfunción hepática: La experiencia en pacientes con disfunción hepática es limitada. Sobre la base de un estudio de farmacología clínica en 24 pacientes con disfunción hepática leve, moderada y severa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, y **Uso en poblaciones específicas**), es posible realizar las siguientes recomendaciones generales. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Las dosis iniciales, del período de aumento progresivo y de mantenimiento en general se deben disminuir en 25% aproximadamente en pacientes con disfunción hepática moderada y severa sin ascitis y en 50% en pacientes con disfunción hepática severa con ascitis. Los aumentos progresivos y las dosis de mantenimiento podrán ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.

Pacientes con disfunción renal: Las dosis iniciales de **LAMICTAL® XR** deben basarse en las medicaciones concomitantes de los pacientes (véase la **Tabla 4**); la disminución de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva en pacientes con disfunción renal significativa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, y **Uso en poblaciones específicas**). Se han evaluado pocos pacientes con disfunción renal severa durante el tratamiento crónico con lamotrigina de liberación inmediata. Debido a que la experiencia en esta población es insuficiente, se debe utilizar **LAMICTAL® XR** con precaución en estos pacientes.

Estrategia para la discontinuación: Para los pacientes que reciben **LAMICTAL® XR** en combinación con otros FAE debe considerarse una reevaluación de todos los FAE incluidos en el régimen si se observa un cambio en el control de las convulsiones o agravamiento de las reacciones adversas.
Si se decide discontinuar el tratamiento con **LAMICTAL® XR**, se recomienda una disminución escalonada de la dosis durante un lapso de por lo menos 2 semanas (aproximadamente 50% por semana) excepto que el riesgo para la seguridad requiera una discontinuación más rápida (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
La discontinuación de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina como rifampicina prolongaría la vida media de lamotrigina; la discontinuación de valproato acortaría la vida media de lamotrigina.

**Tratamiento coadyuvante de convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias y crisis de inicio parcial**
Esta sección brinda recomendaciones posológicas específicas para pacientes de edades ≥ 13 años. Se presentan recomendaciones posológicas específicas según el tratamiento concomitante con otros FAE u otros medicamentos.

**Tabla 4. Régimen de aumento progresivo de la dosis para LAMICTAL® XR en pacientes ≥ 13 años**

| | **Para pacientes EN TRATAMIENTO con valproato[a]** | **Para pacientes que NO ESTÁN EN TRATAMIENTO con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona[b] o** | **Para pacientes EN TRATAMIENTO con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona[b] y que NO ESTÁN EN TRATAMIENTO con** |
|---|---|---|---|



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Farmacéutica
Dra. Graciela Gandolfo
Directora Técnica
M.N. 13478

| | | valproato[a] | valproato[a] |
|---|---|---|---|
| Semanas 1 y 2 | 25 mg *día por medio* | 25 mg por día | 50 mg por día |
| Semanas 3 y 4 | 25 mg por día | 50 mg por día | 100 mg por día |
| Semana 5 | 50 mg por día | 100 mg por día | 200 mg por día |
| Semana 6 | 100 mg por día | 150 mg por día | 300 mg por día |
| Semana 7 | 150 mg por día | 200 mg por día | 400 mg por día |
| Rango de mantenimiento (semana 8 en adelante) | 200 a 250 mg por día[c] | 300 a 400 mg por día[c] | 400 a 600 mg por día[c] |

[a] Se demostró que el valproato inhibe la glucuronidación y disminuye el clearance aparente de lamotrigina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**).
[b] Estos fármacos inducen la glucuronidación de lamotrigina y aumentan su clearance (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**). Otros fármacos con efectos similares incluyen los anticonceptivos orales con estrógenos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, e **Interacciones**). Las recomendaciones posológicas para los anticonceptivos orales pueden encontrarse en Consideraciones posológicas generales (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes en tratamiento con rifampicina u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y aumentan su clearance deben seguir el mismo régimen de titulación/mantenimiento de la dosis que el utilizado con medicamentos anticonvulsivos que tienen este efecto.
[c] Los incrementos de dosis en la semana 8 o con posterioridad no deben ser mayores de 100 mg diarios a intervalos semanales.

**Conversión del tratamiento coadyuvante a monoterapia**
El objetivo del régimen de transición es intentar mantener el control de las convulsiones a la vez que se mitiga el riesgo de erupciones serias asociadas con la titulación rápida de **LAMICTAL® XR**.
El rango de dosis de mantenimiento recomendado de **LAMICTAL® XR** como monoterapia es de 250 a 300 mg administrados una vez por día.
No deben excederse la dosis inicial recomendada y el aumento progresivo ulterior de **LAMICTAL® XR** (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Conversión del tratamiento coadyuvante con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona a monoterapia con **LAMICTAL® XR**: Después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de **LAMICTAL® XR** utilizando los lineamientos que se detallan en la **Tabla 4**, el FAE inductor enzimático administrado en forma concomitante debe retirarse en disminuciones de 20% por semana durante un lapso de 4 semanas. Dos semanas después de completar el retiro del FAE inductor enzimático, la dosis de **LAMICTAL® XR** puede disminuirse en no más que 100 mg/día por semana para alcanzar el rango de dosis de mantenimiento en monoterapia de 250 a 300 mg/día.
El régimen para el retiro del FAE concomitante se basa en la experiencia obtenida en el estudio clínico controlado de monoterapia que utilizó lamotrigina de liberación inmediata.

Conversión del tratamiento coadyuvante con valproato a monoterapia con **LAMICTAL® XR**: El régimen de conversión incluye los 4 pasos que se detallan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5. Conversión del tratamiento coadyuvante con valproato a monoterapia con LAMICTAL® XR en pacientes ≥13 años con epilepsia**

| | LAMICTAL® XR | Valproato |
|---|---|---|
| Paso 1 | Alcanzar una dosis de 150 mg/día de acuerdo con los | Mantener la dosis estable utilizada. |



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Marcelo A. Tarnalda
Co-Director Técnico
M.P. 15478

| | | |
|---|---|---|
| | lineamientos de la **Tabla 4**. | |
| Paso 2 | Mantener en 150 mg/día. | Disminuir la dosis en reducciones no mayores de 500 mg/día y luego mantenerla por 1 semana. |
| Paso 3 | Aumentar a 200 mg/día. | Disminuir simultáneamente a 250 mg/día y mantenerla por 1 semana. |
| Paso 4 | Aumentar a 250 – 300 mg/día. | Discontinuar. |

Conversión del tratamiento coadyuvante con fármacos antiepilépticos diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato a monoterapia con **LAMICTAL® XR**: Después de alcanzar una dosis de 250 a 300 mg/día de **LAMICTAL® XR** de acuerdo con los lineamientos que se detallan en la **Tabla 4**, se debe retirar el FAE administrado en forma concomitante en reducciones de 20% por semana en un lapso de 4 semanas. No se requieren ajustes en la dosis de **LAMICTAL® XR** en monoterapia.

**Conversión de comprimidos de lamotrigina de liberación inmediata a LAMICTAL® XR**
Los pacientes podrán convertirse directamente desde lamotrigina de liberación inmediata a **LAMICTAL® XR** Comprimidos de Liberación Prolongada. La dosis inicial de **LAMICTAL® XR** debe ser igual a la dosis diaria total de lamotrigina de liberación inmediata. Sin embargo, algunos sujetos que reciben tratamiento concomitante con inductores enzimáticos pueden tener menores niveles plasmáticos de lamotrigina en la conversión y deben ser controlados (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).
Después de la conversión a **LAMICTAL® XR**, en todos los pacientes (pero especialmente en aquellos que reciben medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina) debe evaluarse atentamente el control de las convulsiones (Ver **Interacciones**). Según la respuesta terapéutica después de la conversión, podría ser necesario corregir la dosis diaria total de acuerdo con las instrucciones sobre la posología recomendada (**Tabla 4**).

**CONTRAINDICACIONES:**
**LAMICTAL® XR** está contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad (por ejemplo, erupción, angioedema, urticaria aguda, prurito extenso, ulceración de mucosas) debida al medicamento o a sus componentes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**
**Erupciones cutáneas serias**
El riesgo de erupción seria causado por el tratamiento con **LAMICTAL® XR** no se espera que difiera del de lamotrigina de liberación inmediata. Sin embargo, la experiencia de tratamiento relativamente limitada con **LAMICTAL® XR** hace difícil la caracterización de la frecuencia y riesgo de erupciones seria causadas por el tratamiento con **LAMICTAL® XR**.
Población pediátrica: La incidencia de erupciones serias asociadas con hospitalización y discontinuación del tratamiento con lamotrigina de liberación inmediata en una cohorte de pacientes pediátricos (de 1 a 16 años) con epilepsia que recibían tratamiento coadyuvante con lamotrigina de liberación inmediata, seguida prospectivamente, fue de 0,8% (16 de 1.983) aproximadamente. Cuando 14 de estos casos fueron revisados por 3 dermatólogos expertos se produjeron considerables discrepancias en cuanto a su correcta clasificación. A modo de ejemplo, un dermatólogo consideró que ninguno de ellos correspondía al síndrome de Stevens-Johnson; otro asignó este diagnóstico a 7 de los 14. Se produjo una muerte relacionada con erupción en esta cohorte de 1.983 pacientes. Además, se produjeron raros casos de necrólisis epidérmica tóxica con secuelas permanentes y sin ellas y/o muerte en la experiencia post-comercialización estadounidense y en otros países.
Existen evidencias que sugieren que la inclusión de valproato en un régimen de múltiples medicamentos aumenta el riesgo de erupciones serias, potencialmente fatales, en pacientes

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 892 A.N.M.A.T.

pediátricos. En pacientes pediátricos que utilizaron valproato en forma concomitante, 1,2% (6 de 482) experimentaron una erupción seria en comparación con 0,6% (6 de 952) entre los pacientes que no tomaban valproato.
**LAMICTAL® XR** no está aprobado para pacientes menores de 13 años de edad.
Población adulta: Se produjeron erupciones serias asociadas con hospitalización y discontinuación del tratamiento con lamotrigina de liberación inmediata en 0,3% (11 de 3.348) de los pacientes adultos que recibieron lamotrigina de liberación inmediata en estudios clínicos sobre epilepsia previos a la comercialización. En la experiencia mundial post-comercialización se informaron raros casos de muertes relacionadas con erupciones, pero su número es demasiado escaso para establecer una estimación precisa de la tasa.
Entre las erupciones que condujeron a hospitalización se incluyeron síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema y una erupción asociada con una cantidad variable de las siguientes manifestaciones sistémicas: Fiebre, linfadenopatía, tumefacción facial y anomalías hematológicas y hepáticas.
Existen evidencias que sugieren que la inclusión de valproato en un régimen de múltiples medicamentos aumenta el riesgo de erupciones serias, potencialmente fatales, en adultos. Específicamente, sobre un total de 584 pacientes que recibieron lamotrigina de liberación inmediata junto con valproato en estudios clínicos sobre epilepsia, 6 (1%) fueron hospitalizados en asociación con erupciones; por el contrario, fueron hospitalizados 4 (0,16%) de 2.398 pacientes y voluntarios de estudios clínicos que recibieron lamotrigina de liberación inmediata sin valproato.
Pacientes con antecedentes de alergia o erupciones con otros fármacos antiepilépticos: El riesgo de erupciones no serias podría ser mayor cuando se excede la dosis inicial recomendada y/o la velocidad de aumento progresivo de la dosis de **LAMICTAL® XR** y en pacientes con antecedentes de alergia o erupciones con otros FAE.

**Reacciones de hipersensibilidad**
También se han producido reacciones de hipersensibilidad, algunas de ellas fatales o potencialmente fatales. Algunas de estas reacciones incluyeron características clínicas de falla/disfunción multiorgánica, incluidas anomalías hepáticas y evidencias de coagulación intravascular diseminada. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatías) pueden estar presentes aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas estuviesen presentes, los pacientes deberán evaluarse inmediatamente. Se deberá discontinuar **LAMICTAL® XR** si no es posible establecer una etiología alternativa.
**Antes de iniciar el tratamiento con LAMICTAL® XR, se debe instruir a los pacientes indicándoles que la presencia de una erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatías) podrían anunciar un acontecimiento médico serio y que deben informar de inmediato a un médico si se produjeran tales eventos.**

**Falla multiorgánica aguda**
Se observó falla multiorgánica, en algunos casos fatal o irreversible, en pacientes que recibían lamotrigina de liberación inmediata. Se informaron casos fatales asociados con falla multiorgánica y grados variables de insuficiencia hepática en 2 de 3.796 pacientes adultos y en 4 de 2.435 pacientes pediátricos que recibieron lamotrigina de liberación inmediata en estudios clínicos sobre epilepsia. Se informaron raros casos fatales por falla multiorgánica en usos compasivos y en la experiencia post-comercialización. La mayoría de estas muertes se produjeron en asociación con otros eventos médicos serios, incluidos *status epilepticus* y sepsis fulminante y hantavirus, por lo que es difícil identificar la causa inicial.
Además, 3 pacientes (una mujer de 45 años, un niño de 3,5 años y una niña de 11 años) presentaron falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada 9 a 14 días después de agregar lamotrigina de liberación inmediata a sus regímenes de FAE. En todos los pacientes también se produjeron erupciones y elevación de transaminasas y en 2 se observó rabdomiólisis. Ambos pacientes pediátricos estaban recibiendo tratamiento concomitante con valproato, mientras que la mujer adulta estaba tratada con carbamazepina y clonazepam. Todos los pacientes se



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCHIVA GARRIDO
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 893 A.N.M.A.T.

recuperaron posteriormente con tratamiento de sostén después de discontinuar la administración de lamotrigina de liberación inmediata.

**Discrasias sanguíneas**
Se informaron discrasias sanguíneas con lamotrigina de liberación inmediata que podrían estar asociadas o no con el síndrome de hipersensibilidad. Éstas incluyeron neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y en raros casos, anemia aplásica y aplasia eritrocitaria pura.

**Conductas e ideación suicidas**
Los FAE, incluido el **LAMICTAL® XR**, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes tratados con ellos por cualquier indicación. En los pacientes tratados con FAE por cualquier indicación se debe controlar la aparición de depresión o el agravamiento de un cuadro depresivo, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.
Los análisis agrupados de 199 estudios clínicos controlados con placebo (monoterapia y como tratamiento coadyuvante) de 11 FAE diferentes demostraron que los pacientes asignados aleatoriamente a uno de los FAE presentaban un riesgo aproximadamente dos veces mayor (Riesgo Relativo ajustado 1,8; IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos estudios, cuya mediana de duración del tratamiento fue de 12 semanas, la incidencia estimada de conductas o ideación suicidas entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue de 0,43% en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un incremento de aproximadamente 1 caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se produjeron 4 suicidios en pacientes tratados con el medicamento activo en los estudios y ninguno entre los tratados con placebo, pero el número de eventos es demasiado escaso para extraer alguna conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.
El mayor riesgo de pensamientos o conductas suicidas con FAE se observó apenas 1 semana después de iniciar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de toda la duración evaluada del tratamiento. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no tuvieron una duración mayor de 24 semanas, no fue posible evaluar el riesgo de pensamiento o conductas suicidas después de las 24 semanas.
El riesgo de pensamientos o conductas suicidas en general fue constante para todos los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de mayor riesgo con FAE con mecanismos de acción diversos y a través de una gama de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente con la edad (5 a 100 años) en los estudios clínicos analizados.
La **Tabla 6** muestra los riesgos absolutos y relativos por indicación para todos los FAE evaluados.

**Tabla 6. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado**

| Indicación | Pacientes tratados con placebo con eventos por 1.000 pacientes | Pacientes con tratamiento farmacológico con eventos por 1.000 pacientes | Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes con tratamiento farmacológico/ incidencia en pacientes tratados con placebo | Diferencia de riesgo: Pacientes adicionales tratados con fármacos con eventos por 1.000 pacientes |
|---|---|---|---|---|
| Epilepsia | 1,0 | 3,4 | 3,5 | 2,4 |
| Psiquiátrica | 5,7 | 8,5 | 1,5 | 2,9 |
| Otra | 1,0 | 1,8 | 1,9 | 0,9 |
| Total | 2,4 | 4,3 | 1,8 | 1,9 |



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANO ARGAÑARAZ BARRALDA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 894
A.N.M.A.T.

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en estudios clínicos sobre epilepsia que en estudios clínicos sobre afecciones psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y afecciones psiquiátricas.
Quien considere la prescripción de **LAMICTAL® XR** u otro FAE debe considerar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas contra el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben FAE de por sí se asocian con morbilidad y mortalidad y con mayor riesgo de pensamientos o conductas suicidas. Si surgieran pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el profesional que prescribe debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente podría estar relacionada con la enfermedad tratada.
Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los FAE aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se les debe aconsejar sobre la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daños autoinfligidos. Se debe informar de inmediato a los profesionales de la salud ante cualquier comportamiento que cause preocupación.

**Meningitis aséptica**
El tratamiento con lamotrigina aumenta el riesgo de desarrollar meningitis aséptica. Debido al riesgo de evoluciones serias de las meningitis por otras causas no tratadas, también se deben evaluar otras causas de meningitis y tratarlas según corresponda.
Se informaron casos post-comercialización de meningitis aséptica en pacientes pediátricos y adultos que recibían lamotrigina por diversas indicaciones. Los síntomas de presentación incluyeron cefalea, fiebre, náuseas, vómitos y rigidez de nuca. En algunos casos se observaron erupción, fotofobia, mialgia, escalofríos, alteración de la conciencia y somnolencia. Se informaron síntomas entre 1 día y un mes y medio después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los casos se informó que los síntomas se resolvieron después de la discontinuación de lamotrigina. La re-exposición produjo un rápido retorno de los síntomas (entre 30 minutos y 1 día después de reiniciar el tratamiento), que frecuentemente fueron más severos. Algunos de los pacientes tratados con LAMICTAL® que presentaron meningitis aséptica tenían diagnósticos subyacentes de lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes.
El líquido cefalorraquídeo (LCR) analizado en el momento de la presentación clínica en los casos informados se caracterizó por pleocitosis leve a moderada, niveles normales de glucosa y aumento leve a moderado de proteínas. El recuento diferencial de leucocitos en LCR mostró predominio de neutrófilos en la mayoría de los casos, aunque en aproximadamente un tercio de ellos se informó predominio de linfocitos. Algunos pacientes también presentaron signos y síntomas nuevos de compromiso de otros órganos (en forma predominante, compromiso hepático y renal), lo que podría sugerir que en estos casos, la meningitis aséptica observada era parte de una reacción de hipersensibilidad (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**Uso concomitante con anticonceptivos orales**
Se demostró que algunos anticonceptivos orales con estrógenos disminuyen las concentraciones séricas de lamotrigina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). **En la mayoría de las pacientes que inician o suspenden un tratamiento con anticonceptivos orales que contienen estrógenos mientras toman LAMICTAL® XR se requieren ajustes de las dosis** (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Durante la semana con la preparación hormonal inactiva (semana sin píldora) se espera que aumenten los niveles plasmáticos de lamotrigina, incluso hasta duplicarse al final de la semana. Podrían producirse reacciones adversas compatibles con los niveles elevados de lamotrigina, tales como mareos, ataxia y diplopía.

**Convulsiones por abstinencia**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Farm. Claudia A. Scasserra
Apoderada
Dra. Alicia Tesone
Mat. 15478

Como con otros FAE, **LAMICTAL® XR** no debe discontinuarse abruptamente. En pacientes con epilepsia existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las convulsiones. Excepto que riesgos de seguridad requieran un retiro más rápido, la dosis de **LAMICTAL® XR** debe disminuirse gradualmente durante un período de por lo menos 2 semanas (disminuciones de 50% por semana aproximadamente) (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

***Status epilepticus***
Es difícil obtener estimaciones válidas de la incidencia de *status epilepticus* emergente del tratamiento en pacientes tratados con lamotrigina de liberación inmediata porque no todas las personas que informaban en los estudios clínicos utilizaron reglas idénticas para identificar los casos. Como mínimo, 7 de 2.343 pacientes adultos presentaron episodios que inequívocamente podrían describirse como *status epilepticus*. Además, se presentaron algunos informes de episodios de exacerbación de las convulsiones definidos de manera variable (por ejemplo, grupos de convulsiones, salvas convulsivas).

**Muerte súbita inexplicada en epilepsia**
Durante el desarrollo previo a la comercialización de lamotrigina de liberación inmediata, se registraron 20 muertes súbitas inexplicadas en una cohorte de 4.700 pacientes con epilepsia (5.747 pacientes-años de exposición).
Algunos de estos fallecimientos podrían representar muertes relacionadas con convulsiones en las cuales no se atestiguó la convulsión, por ejemplo, convulsiones nocturnas. Esto representa una incidencia de 0,0035 muertes por pacientes-año. Aunque esta tasa excede a la esperada en una población sana de edades y sexos comparables, se encuentra dentro del rango de estimaciones de incidencia de muerte súbita inexplicada en pacientes con epilepsia no tratados con lamotrigina (que varía entre 0,0005 para la población general de pacientes con epilepsia y 0,004 en una población recientemente evaluada de un estudio clínico similar a la del programa de desarrollo clínico de lamotrigina de liberación inmediata, a 0,005 para pacientes con epilepsia refractaria). En consecuencia, si estas cifras resultan tranquilizadoras o si son un motivo de preocupación depende de la comparabilidad de las poblaciones informadas con respecto a la cohorte que recibió lamotrigina de liberación inmediata y de la exactitud de las estimaciones suministradas. Probablemente lo más tranquilizador es la similitud de las tasas estimadas de muerte súbita inexplicada en epilepsia (MSIEP) en pacientes tratados con lamotrigina de liberación inmediata y en los tratados con otros FAE, no relacionados químicamente entre sí, sometidos a pruebas clínicas en poblaciones similares. Es importante señalar que el fármaco no está relacionado químicamente con lamotrigina. Esta evidencia sugiere, aunque ciertamente no lo demuestra, que las elevadas tasas de MSIEP reflejan tasas de población y no un efecto farmacológico.

**Adición de LAMICTAL® XR a un régimen multifarmacológico que incluya valproato**
Debido a que el valproato reduce el clearance de lamotrigina, la dosis de esta última en presencia de valproato es menor que la mitad de la requerida en su ausencia (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**, e **Interacciones**).

**Unión en el ojo y en otros tejidos que contienen melanina**
Debido a que lamotrigina se une a melanina, podría acumularse en tejidos con alto contenido de esta sustancia a lo largo del tiempo. Esto plantea la posibilidad de que lamotrigina provoque toxicidad en estos tejidos tras el uso prolongado. Aunque se realizaron pruebas oftalmológicas en un estudio clínico controlado, las evaluaciones fueron insuficientes para descartar efectos sutiles o lesiones después de la exposición prolongada. Además, se desconoce la capacidad de las pruebas disponibles para detectar consecuencias potencialmente adversas, si es que existe alguna, de la unión de lamotrigina a melanina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).
En consecuencia, aunque no existen recomendaciones específicas sobre controles oftalmológicos periódicos, los profesionales que prescriben deben conocer la posibilidad de efectos oftalmológicos a largo plazo.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Dra. Liliana Bevacqua
Apoderada
Coordinadora Técnica
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 8960 A.N.M.A.T.

**Pruebas de laboratorio**

Concentraciones plasmáticas de lamotrigina: No se ha establecido la utilidad del control de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en pacientes tratados con **LAMICTAL® XR**. Debido a la posibilidad de interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y otros medicamentos, incluidos FAE (véase la **Tabla 1**), podría estar indicado el control de los niveles plasmáticos de lamotrigina y la administración concomitante de otros fármacos, particularmente durante los ajustes de las dosis. En general, se debe aplicar el criterio clínico en lo que respecta al monitoreo de los niveles plasmáticos de lamotrigina y otros fármacos y la necesidad de realizar o no ajustes en las dosis.

Efecto sobre los leucocitos: El tratamiento con **LAMICTAL® XR** produjo una mayor incidencia de valores subnormales (por debajo del rango de referencia) en algunos análitos hematológicos (por ejemplo, leucocitos totales, monocitos). La incidencia de recuentos subnormales por efecto terapéutico (% **LAMICTAL® XR** - % Placebo) fue de 3% para los leucocitos totales y 4% para los monocitos.

**Interacciones**

Las interacciones medicamentosas significativas con lamotrigina se resumen en la **Tabla 7**. Otros detalles sobre estos estudios de interacciones medicamentosas, realizados con lamotrigina de liberación inmediata, se presentan en la sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

**Tabla 7. Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas**

| Fármaco concomitante | Efecto sobre la concentración de lamotrigina o del fármaco concomitante | Comentario clínico |
|---|---|---|
| Anticonceptivos orales con estrógenos que contienen 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel | ↓ lamotrigina | Disminución de los niveles de lamotrigina un 50% aproximadamente. |
| | ↓ levonorgestrel | Disminución del componente de levonorgestrel un 19%. |
| Carbamazepina y epóxido de carbamazepina | ↓ lamotrigina | La adición de carbamazepina disminuye la concentración de lamotrigina un 40% aproximadamente. |
| | ? Epóxido de CBZ | Pueden aumentar los niveles de epóxido de carbamazepina. |
| Fenobarbital/ primidona | ↓ lamotrigina | Disminución de la concentración de lamotrigina un 40% aproximadamente. |
| Fenitoína | ↓ lamotrigina | Disminución de la concentración de lamotrigina un 40% aproximadamente. |
| Rifampicina | ↓ lamotrigina | Disminución del AUC de lamotrigina un 40% aproximadamente |
| Valproato | ↑ lamotrigina | Aumento de las concentraciones de lamotrigina algo más de 2 veces. |
| | ? valproato | Concentraciones de valproato |



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Mónica Garbalda
Apoderada Técnica
M.N. 15475

| | | |
|---|---|---|
| | | disminuidas un promedio de 25% durante un período de 3 semanas y luego estabilizadas en voluntarios sanos; no se produjeron cambios en estudios clínicos controlados en pacientes con epilepsia. |

↓ = disminuida (inducción de la glucuronidación de lamotrigina)
↑ = aumentada (inhibición de la glucuronidación de lamotrigina)
? = datos contradictorios

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**
No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratones o ratas después de la administración oral de lamotrigina hasta por 2 años en dosis de hasta 30 mg/kg/día y 10 a 15 mg/kg/día en ratones y ratas, respectivamente. Las dosis más elevadas estudiadas son menores que la dosis humana de 400 mg/día calculada sobre la superficie corporal (mg/m$^2$).
Lamotrigina resultó negativa en ensayos *in vitro* de mutación genética (Ames y linfoma de ratón *tk*) y en ensayos de clastogenicidad (linfocitos humanos *in vitro* y médula ósea de rata *in vivo*).
No se detectaron evidencias de alteración de la fertilidad en ratas que recibieron dosis orales de lamotrigina de hasta 20 mg/kg/día. La mayor dosis estudiada es menor que la dosis humana de 400 mg/día calculada en mg/m$^2$.

**Uso en poblaciones específicas**
**Embarazo**
Como sucede con otros FAE, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de lamotrigina y/o el efecto terapéutico. Se informaron descensos de las concentraciones de lamotrigina durante el embarazo y recuperación de las concentraciones previas a la gestación después del parto. Podrían requerirse ajustes de las dosis para mantener la respuesta clínica.
Embarazo: Categoría C.
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales, lamotrigina resultó tóxica para el desarrollo en dosis menores a las administradas clínicamente. **LAMICTAL® XR** sólo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Cuando se administró lamotrigina a ratones hembras, ratas o conejas preñadas durante el período de organogénesis (dosis orales de hasta 125, 25 y 30 mg/kg, respectivamente), se observó disminución del peso fetal y aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas fetales en ratones y ratas en dosis que también fueron tóxicas para las madres. Las dosis sin efecto tóxico sobre el desarrollo embriofetal en ratones, ratas y conejos (75, 6,25 y 30 mg/kg, respectivamente) son similares (ratones y conejos) o menores que la dosis humana de 400 mg/día cuando se basan en la superficie corporal (mg/m$^2$).
En un estudio en el que se administró lamotrigina a ratas hembras (dosis orales de 5 o 25 mg/kg) durante el período de organogénesis y en el cual se evaluaron las crías después del nacimiento se observaron anomalías del comportamiento en las crías expuestas a ambas dosis. La dosis con menor efecto para la toxicidad del desarrollo neurológico en ratas es menor que la dosis humana de 400 mg/día calculada sobre una base de mg/m$^2$. Con la mayor dosis estudiada se observó toxicidad materna.
Cuando se administró lamotrigina a ratas preñadas (dosis orales de 5, 10 o 20 mg/kg) durante la última parte de la gestación se observó aumento de la mortalidad de las crías (incluidos mortinatos) con todas las dosis. La dosis con menor efecto para la toxicidad sobre el desarrollo perinatal/posnatal en ratas es menor que la dosis humana de 400 mg/día calculada sobre una base de mg/m$^2$. Con las dos dosis mayores estudiadas se observó toxicidad materna.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
M. ANDAYA GERALDA
DIRECTORA TECNICA
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 8880 A.N.M.A.T.

Lamotrigina disminuye las concentraciones fetales de folato en ratas, un efecto asociado con evoluciones adversas de los embarazos en animales y seres humanos.

**Trabajo de Parto y Parto**
Se desconoce el efecto de **LAMICTAL® XR** sobre el parto y el alumbramiento en seres humanos.

**Lactancia**
Los datos preliminares indican que lamotrigina se excreta en la leche humana. Se recomienda precaución cuando se administra **LAMICTAL® XR** a mujeres que amamantan.

**Uso Pediátrico**
**LAMICTAL® XR** está indicado como tratamiento coadyuvante de convulsiones TCGP y crisis de inicio parcial con generalización secundaria o sin ella en pacientes de edades ≥13 años. No se han establecido la seguridad y la efectividad de **LAMICTAL® XR** para ninguna indicación en pacientes menores de 13 años.
Lamotrigina de liberación inmediata está indicada como tratamiento coadyuvante en pacientes ≥2 años de edad para el tratamiento de crisis de inicio parcial, las convulsiones generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut y las convulsiones TCGP. En un pequeño estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de discontinuación en pacientes pediátricos muy pequeños (de 1 a 24 meses de edad), no se demostraron la seguridad y la eficacia de lamotrigina de liberación inmediata, utilizada como tratamiento coadyuvante para las crisis de inicio parcial. Lamotrigina de liberación inmediata se asoció con mayor riesgo de reacciones adversas infecciosas (lamotrigina 37%, placebo 5%) y respiratorias (lamotrigina 26%, placebo 5%). Las reacciones adversas infecciosas incluyeron bronquiolitis, bronquitis, infecciones auditivas, infecciones oculares, otitis externa, faringitis, infecciones de la vía urinaria e infecciones virales. Las reacciones adversas respiratorias congestión nasal, tos y apnea.
En un estudio en animales jóvenes en el cual se administró lamotrigina (dosis orales de 5, 15 o 30 mg/kg) a ratas jóvenes (7-62 días después del nacimiento) se observaron disminución de la viabilidad y del crecimiento con la dosis mayor estudiada y anomalías de comportamiento a largo plazo (actividad locomotriz disminuida, reactividad aumentada y deficiencias de aprendizaje en animales evaluados en la vida adulta) con las dos dosis más elevadas. La dosis que no produjeron efectos adversos sobre el desarrollo neurológico y del comportamiento es menor que la dosis humana de 400 mg/día calculada sobre una base de mg/m$^2$.

**Uso geriátrico**
Los estudios clínicos de **LAMICTAL® XR** para la epilepsia no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente o si exhiben un perfil de seguridad distinto a los sujetos más jóvenes. En general, la dosis para un paciente anciano debe seleccionarse con precaución, generalmente comenzando en el límite inferior del rango posológico, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o de otros tratamientos farmacológicos.

**Pacientes con disfunción hepática**
La experiencia en pacientes con disfunción hepática es limitada. Sobre la base de un estudio de farmacología clínica con lamotrigina de liberación inmediata en 24 pacientes con disfunción hepática leve, moderada y severa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**), es posible realizar las siguientes recomendaciones generales. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Las dosis iniciales, del período de aumento progresivo y de mantenimiento en general se deben disminuir en 25% aproximadamente en pacientes con disfunción hepática moderada y severa sin ascitis y en 50% en pacientes con disfunción hepática severa con ascitis. Los aumentos progresivos y las dosis de mantenimiento podrán ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ... APOLDA
CO - DIRECTORA TECNICA
MN. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO

**Pacientes con disfunción renal**
Lamotrigina se metaboliza en forma predominante por conjugación con ácido glucurónico y la mayoría de los metabolitos se recuperan en la orina. En un pequeño estudio que comparó una dosis única de lamotrigina de liberación inmediata en pacientes con grados variables de disfunción renal con voluntarios sanos, la vida media plasmática de lamotrigina fue aproximadamente dos veces más prolongada en los pacientes con disfunción renal significativa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).
Las dosis iniciales de **LAMICTAL® XR** deben basarse en los regímenes con FAE de los pacientes; las dosis de mantenimiento reducidas pueden ser efectivas para pacientes con disfunción renal significativa. Se han evaluado pocos pacientes con disfunción renal severa durante el tratamiento crónico con lamotrigina. Debido a que la experiencia con esta población es insuficiente, **LAMICTAL® XR** debe utilizarse con precaución en estos pacientes (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**REACCIONES ADVERSAS:**
Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**:
•Erupciones cutáneas serias
•Reacciones de hipersensibilidad
•Falla multiorgánica aguda
•Discrasias sanguíneas
•Conductas e ideas suicidas
•Meningitis aséptica
•Convulsiones por abstinencia
• *Status epilepticus*
•Muerte súbita inexplicada en epilepsia

**Experiencia con LAMICTAL® XR en estudios clínicos para el tratamiento de convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias y crisis de inicio parcial**
Reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos:
*Tratamiento coadyuvante en pacientes con epilepsia*: Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos con un medicamento no se pueden comparar directamente con las informadas en estudios clínicos con otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.
Se evaluó la seguridad de **LAMICTAL® XR** en pacientes con una edad ≥ 13 años con convulsiones TCGP y crisis de inicio parcial. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en estos 2 estudios doble ciego controlados con placebo sobre tratamiento coadyuvante con **LAMICTAL® XR**, en orden de incidencia decreciente (diferencia entre tratamientos con **LAMICTAL® XR** y con placebo ≥4%): Mareos, temblor/temblor intencional, vómitos y diplopía.
En estos 2 estudios, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación de 4 (2%) pacientes en el grupo tratado con placebo y de 10 (5%) pacientes del grupo que recibió **LAMICTAL® XR**. Los mareos fueron la causa más frecuente de retiro en el grupo tratado con **LAMICTAL® XR** (5 pacientes [3%]). Las siguientes reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación en 2 pacientes por cada causa (1%) fueron erupciones, cefalea, náuseas y nistagmus.
La **Tabla 8** detalla la incidencia de reacciones adversas en estos dos estudios doble ciego, controlados con placebo, de 19 semanas de duración, en pacientes con convulsiones TCGP y crisis de inicio parcial.

**Tabla 8. Incidencia de reacciones adversas en estudios doble ciego, controlados con placebo, de pacientes con epilepsia (reacciones adversas ≥2% en tratamiento coadyuvante con LAMICTAL® XR y numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo)**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
M... GARRALDA
...ORA TÉCNICA
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 200 A.N.M.A.T.

| Sistema corporal/Reacción adversa | LAMICTAL® XR (n = 190) % | Placebo (n = 195) % |
|---|---|---|
| Trastornos del oído y laberínticos | | |
| Vértigo | 3 | <1 |
| Trastornos oculares | | |
| Diplopía | 5 | <1 |
| Visión borrosa | 3 | 2 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Náuseas | 7 | 4 |
| Vómitos | 6 | 3 |
| Diarrea | 5 | 3 |
| Estreñimiento | 2 | <1 |
| Boca seca | 2 | 1 |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | | |
| Astenia y fatiga | 6 | 4 |
| Infecciones e infestaciones | | |
| Sinusitis | 2 | 1 |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | | |
| Anorexia | 3 | 2 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Mialgia | 2 | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Mareos | 14 | 6 |
| Temblor y temblor intencional | 6 | 1 |
| Somnolencia | 5 | 3 |
| Trastorno de la coordinación cerebelosa y del equilibrio | 3 | 0 |
| Nistagmus | 2 | <1 |
| Trastornos psiquiátricos | | |
| Depresión | 3 | <1 |
| Ansiedad | 3 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Dolor faringolaríngeo | 3 | 2 |
| Trastorno vascular | | |
| Sofocos | 2 | 0 |

Nota: En estos estudios, la incidencia de erupciones no serias fue de 2% para **LAMICTAL® XR** y 3% para placebo. En estudios clínicos que evaluaron a lamotrigina de liberación inmediata, la tasa de erupciones serias fue de 0,3% en adultos que recibían tratamiento coadyuvante para la epilepsia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

También se analizaron las reacciones adversas causadas por el tratamiento con **LAMICTAL® XR** para evaluar la incidencia de inicio de un evento en el período de titulación y en el de mantenimiento y si las reacciones adversas producidas en la fase de titulación persistían en la fase de mantenimiento.

La incidencia de muchas reacciones adversas causadas por el tratamiento con **LAMICTAL® XR** fue mayor que con el placebo (es decir, diferencia entre **LAMICTAL® XR** y placebo ≥2%), tanto en la fase de titulación como en la de mantenimiento. Durante la fase de titulación se observó una mayor incidencia (presentada en orden decreciente de % de diferencia de tratamiento) de diarrea,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIA ARCAYA GARRALDA
DIRECTORA TECNICA
M.P. 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 301 A.N.M.A.T.

náuseas, vómitos, somnolencia, vértigo, mialgia, sofocos y ansiedad. Durante la fase de mantenimiento se observó una mayor incidencia de mareos, temblor y diplopía. Algunas reacciones adversas que se produjeron en la fase de titulación fueron notables por su persistencia (>7 días) durante la fase de mantenimiento. Estas reacciones adversas "persistentes" incluyeron somnolencia y mareos.
Los datos son insuficientes para evaluar el efecto de la dosis y/o de la concentración sobre la incidencia de reacciones adversas porque aunque los pacientes fueron asignados aleatoriamente a diferentes dosis objetivo, de acuerdo con el tratamiento concomitante con FAE, se esperaba que la exposición plasmática fuera en general similar entre los pacientes que recibían distintas dosis. Sin embargo, en un estudio randomizado de grupos paralelos que comparó placebo y 300 o 500 mg/día de lamotrigina de liberación inmediata, la incidencia de las reacciones adversas más frecuentes (≥5%), como ataxia, visión borrosa, diplopía y mareos, estuvo relacionada con la dosis. No se evaluaron las relaciones entre dosis y respuesta para las reacciones adversas menos frecuentes (≤5%).
*Monoterapia en pacientes con epilepsia*: Las reacciones adversas observadas en este estudio en general fueron similares a las observadas y atribuidas al fármaco en estudios controlados con placebo con lamotrigina de liberación inmediata como tratamiento coadyuvante y monoterapia y **LAMICTAL® XR** como tratamiento coadyuvante. Sólo se observaron 2 eventos adversos, rinofaringitis e infección del tracto respiratorio superior, con una tasa ≥3% y no informadas con una incidencia similar en estudios previos. Debido a que este estudio no incluyó un grupo de control con placebo no fue posible establecer la causalidad (Ver **Estudios Clínicos**).

**Otras reacciones adversas observadas durante el desarrollo clínico de lamotrigina de liberación inmediata**
Se incluyen todas las reacciones informadas excepto aquellas enumeradas previamente en las tablas anteriores, las excesivamente generales para resultar informativas y aquellas sin una asociación razonable con el uso del medicamento.

Tratamiento coadyuvante en adultos con epilepsia: Además de las reacciones adversas informadas anteriormente durante el desarrollo de **LAMICTAL® XR**, durante el desarrollo clínico de lamotrigina de liberación inmediata para el tratamiento de la epilepsia en adultos se informaron las siguientes reacciones adversas con una relación incierta con lamotrigina. Estas reacciones se produjeron en ≥2% de los pacientes que recibieron lamotrigina de liberación inmediata y con mayor frecuencia que en el grupo placebo.
*El cuerpo como un todo*: Cefalea, síndrome gripal, fiebre, dolor de cuello.
*Musculoesqueléticas*: Artralgia.
*Sistema nervioso*: Insomnio, convulsión, irritabilidad, trastorno del habla, alteración de la concentración.
*Respiratorias*: Faringitis, aumento de la tos.
*Piel y anexos*: Erupción, prurito.
*Urogenitales (pacientes de sexo femenino solamente)*: Vaginitis, amenorrea, dismenorrea.

Monoterapia en adultos con epilepsia: Además de las reacciones adversas informadas anteriormente durante el desarrollo de **LAMICTAL® XR**, durante el desarrollo clínico de lamotrigina de liberación inmediata para el tratamiento de la epilepsia en adultos se informaron las siguientes reacciones adversas con una relación incierta con lamotrigina. Estas reacciones se produjeron en ≥2% de los pacientes que recibieron lamotrigina de liberación inmediata y con mayor frecuencia que en el grupo placebo.
*El cuerpo como un todo*: Dolor torácico.
*Aparato digestivo*: Hemorragia rectal, úlcera péptica.
*Metabólicas y nutricionales*: Descenso de peso, edema periférico.
*Sistema nervioso*: Hipoestesia, aumento de la libido, reflejos disminuidos.
*Respiratorias*: Epistaxis, disnea.
*Piel y anexos*: Dermatitis por contacto, piel seca, sudoración.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIA ... BARRALDA
... TECNICA
... 15478

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO A.N.M.A.T.

*Órganos de los sentidos*: Anomalías visuales.
*Urogenitales (pacientes de sexo femenino solamente)*: Dismenorrea.

Experiencia de otros estudios clínicos: Se administró lamotrigina de liberación inmediata a 6.694 sujetos con información completa sobre reacciones adversas registrada durante todos los estudios clínicos, sólo algunos de los cuales fueron controlados con placebo.
Las reacciones adversas se clasificaron además en categorías de sistemas orgánicos y se enumeraron por orden de frecuencia decreciente de acuerdo con las siguientes definiciones: Las reacciones adversas *frecuentes* son aquellas observadas en por lo menos 1/100 pacientes; reacciones adversas *poco frecuentes* son aquellas producidas en 1/100 a 1/1.000 pacientes; las reacciones adversas *raras* se definen como aquellas producidas en menos de 1/1.000 pacientes.

*Aparato cardiovascular: Poco frecuentes*: Hipertensión, palpitaciones, hipotensión postural, síncope, taquicardia, vasodilatación.

*Dermatológicas: Poco frecuentes:* Acné, alopecia, hirsutismo, erupción maculopapular, urticaria. *Raras:* Leucodermia, eritema multiforme, erupción petequial, erupción pustulosa.

*Aparato digestivo: Poco frecuentes:* Disfagia, pruebas de función hepática anormales, ulceración bucal. *Raras:* Hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica, hepatitis, melena y úlcera gástrica.

*Sistema endocrino: Raras:* Bocio, hipotiroidismo.

*Sistema hematológico y linfático: Poco frecuentes:* Equimosis, leucopenia. *Raras:* Anemia, eosinofilia, disminución de fibrina, disminución de fibrinógeno, anemia ferropénica, leucocitosis, linfocitosis, anemia macrocítica, petequias, trombocitopenia.

*Trastornos metabólicos y nutricionales: Poco frecuentes*: Aspartato transaminasa aumentada. *Raras:* Intolerancia al alcohol, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de alanina transaminasa, bilirrubinemia, aumento de gamma glutamil transpeptidasa, hiperglucemia.

*Sistema musculoesquelético: Raras:* Atrofia muscular, fractura patológica, contractura tendinosa.

*Sistema nervioso: Frecuente:* Confusión. *Poco frecuentes:* Acatisia, apatía, afasia, despersonalización, disartria, discinesia, euforia, alucinaciones, hostilidad, hipercinesia, hipertonía, disminución de la libido, disminución de la memoria, pensamientos acelerados, trastorno de los movimientos, mioclonía, ataque de pánico, reacción paranoide, trastomo de la personalidad, psicosis, estupor. *Raras*: Coreoatetosis, cuadro delirante, delirios, disforia, distonía, síndrome extrapiramidal, hemiplejía, hiperalgesia, hiperestesia, hipocinesia, hipotonía, reacción maníaco-depresiva, neuralgia, parálisis, neuritis periférica.

*Aparato respiratorio: Raras:* Hipo, hiperventilación.

*Órganos de los sentidos: Frecuente:* Ambliopía. *Poco frecuentes:* Anomalías en la acomodación, conjuntivitis, sequedad ocular, otalgia, fotofobia, perversión del sentido del gusto, acúfenos. *Raras:* Sordera, trastorno del lagrimeo, oscilopsia, parosmia, ptosis, estrabismo, pérdida del sentido del gusto, uveítis, defecto del campo visual.

*Sistema urogenital: Poco frecuentes:* Eyaculación anormal, hematuria, impotencia, menorragia, poliuria, incontinencia urinaria. *Raras:* Insuficiencia renal aguda, neoplasia mamaria, aumento de creatinina, lactancia femenina, insuficiencia renal, dolor renal, nocturia, retención urinaria, urgencia urinaria.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scásserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
GERENTE DE ASUNTOS TÉCNICOS

**Experiencia post-comercialización con lamotrigina de liberación inmediata**
Los siguientes eventos adversos (no enumerados anteriormente en estudios clínicos o en otras secciones de la información para prescribir) se identificaron durante la utilización de lamotrigina de liberación inmediata después de la aprobación. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia hemolítica, linfadenopatía no asociada con síndrome de hipersensibilidad.

Gastrointestinal: Esofagitis.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Pancreatitis.

Inmunológicos: Reacción semejante al lupus, vasculitis.

Tracto respiratorio inferior: Apnea.

Musculoesquelético: Se observó rabdomiólisis en pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad.

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

Sin lugar específico: Inmunosupresión progresiva.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**
**Experiencia con sobredosis en seres humanos**
Se informaron casos de sobredosis que involucraron cantidades de hasta 15 g de lamotrigina de liberación inmediata, algunos de los cuales fueron fatales. La sobredosis produjo ataxia, nistagmus, aumento de las convulsiones, disminución del nivel de conciencia, coma y retraso de la conducción intraventricular.

**Manejo de la sobredosis**
No existen antídotos específicos para lamotrigina. Ante la sospecha de una sobredosis se recomienda la hospitalización del paciente. Están indicadas las medidas generales de sostén, incluidos los controles frecuentes de los signos vitales y observación atenta del paciente. Si estuviera indicada, debería inducirse la emesis; se deben adoptar las precauciones habituales para la protección de la vía aérea. Se desconoce si la hemodiálisis es efectiva para remover lamotrigina de la sangre. En 6 pacientes con insuficiencia renal, alrededor de 20% de la cantidad de lamotrigina en el organismo pudo se removida por hemodiálisis durante una sesión de 4 horas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

**INFORMACIÓN DE CONSIDERACIÓN PARA EL PACIENTE:**
**Erupción**
Antes de iniciar el tratamiento con **LAMICTAL® XR**, se debe indicar al paciente que una erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatías) pueden anunciar un evento médico serio y que deberá informar a un médico de inmediato ante la aparición de cualquiera de estos eventos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 204 A.N.M.A.T.

**Pensamientos y conductas suicidas**
Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los FAE, incluido **LAMICTAL® XR**, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se les debe aconsejar sobre la necesidad de estar alertas ante la aparición o agravamiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daños autoinfligidos. Se debe informar de inmediato a los profesionales de la salud ante cualquier comportamiento que cause preocupación.

**Agravamiento de las convulsiones**
Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen a sus médicos si se produjera agravamiento del control de las convulsiones.

**Efectos adversos sobre el sistema nervioso central**
Se debe advertir a los pacientes que **LAMICTAL® XR** puede causar mareos, somnolencia y otros signos y síntomas de depresión del sistema nervioso central. En consecuencia, se les debe aconsejar que no deben manejar un automóvil ni operar otras maquinarias complejas hasta haber adquirido experiencia suficiente con **LAMICTAL® XR** para evaluar si afecta adversamente o no a su desempeño mental y/o motor.

**Discrasias sanguíneas y/o falla multiorgánica aguda**
Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollo de discrasias sanguíneas y/o falla multiorgánica aguda y que deberán contactar a sus médicos de inmediato si experimentaran cualquier signo o síntoma sugestivo de estas afecciones (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**Embarazo**
Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a sus médicos si quedaran embarazadas o planearan un embarazo durante el tratamiento. Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a sus médicos si intentaran amamantar o si estuviesen amamantando a un niño.

**Uso de anticonceptivos orales**
Se debe advertir a las mujeres que notifiquen a sus médicos si planean iniciar o suspender el uso de anticonceptivos orales u otras terapias con hormonas femeninas. El inicio de tratamientos con anticonceptivos orales con estrógenos puede disminuir significativamente los niveles plasmáticos de lamotrigina y la suspensión de los anticonceptivos orales con estrógenos (incluida la semana sin píldoras) puede aumentar significativamente los niveles plasmáticos de lamotrigina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**, y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). También se debe advertir a las mujeres que notifiquen rápidamente a sus médicos si experimentaran reacciones adversas o cambios en los patrones menstruales (por ejemplo, sangrado intercurrente) mientras reciben **LAMICTAL® XR** en combinación con estos medicamentos.

**Discontinuación de LAMICTAL® XR**
Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen a sus médicos si suspendieran el tratamiento con **LAMICTAL® XR** por cualquier motivo y que no reanuden el tratamiento con **LAMICTAL® XR** sin consultar a sus médicos.

**Meningitis aséptica**
Se debe advertir a los pacientes que **LAMICTAL® XR** puede causar meningitis aséptica. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen a sus médicos de inmediato si presentaran signos o síntomas de meningitis como cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, erupción, sensibilidad anormal a la luz, mialgias, escalofríos, confusión o somnolencia mientras toman **LAMICTAL® XR**.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.

**PRESENTACIONES:**
Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

**CONSERVACIÓN:**
Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 41.967.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, 1011, North Arendell Avenue, Zebulon, Carolina del Norte, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

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

CPP FDA Nov. 2011
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

4245

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 863
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**LAMICTAL® XR**
**LAMOTRIGINA 300 mg**
**Comprimidos de liberación extendida**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**
Cada comprimido de liberación extendida de **LAMICTAL® XR** 300 mg contiene:
Lamotrigina 300 mg; Excipientes c.s.

Posología: Según indicación médica.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Conservación:** Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.967.
Lote: .....
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos de liberación extendida.

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Mariano Adrián Barrada
Co-Director Técnico
M.P. 15948