



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5250

BUENOS AIRES, 10 MAYO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002686-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LATRIGIN / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES RANURADOS, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.473.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 5250

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 188 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LATRIGIN / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES RANURADOS, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.473 y Disposición N° 3502/04, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 118, para los prospectos y de fojas 147 a 161, para la información para el paciente.

UP
47



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 5250

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3502/04 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 72 y la información para el paciente autorizada por las fojas 147 a 151, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.473 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

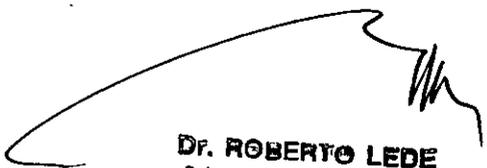
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002686-16-7

DISPOSICIÓN Nº

5250

Jfs


DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5250** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.473 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3502/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001180-02-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5980/08.	Prospectos de fs. 50 a 118, corresponde desglosar de fs. 50 a 72. Información para el paciente de fs. 147 a 161, corresponde desglosar de fs. 147 a 151.-

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

VP
[Handwritten marks]



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

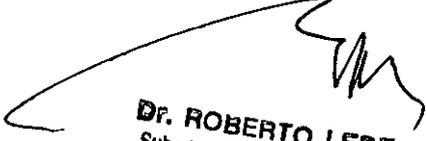
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
51.473 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **10 MAYO, 2016** de.....

Expediente N° 1-0047-0000-002686-16-7

DISPOSICIÓN N°

5 2 5 0

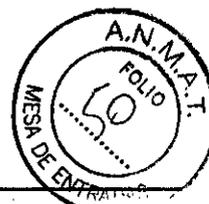
Jfs


DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

10 MAYO 2016

5250



Proyecto de Prospecto

LATRIGIN 5/25/50/100/200

LAMOTRIGINA 5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg

Comprimidos dispersables ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 5 mg contiene:

Lamotrigina 5,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, silicato de aluminio y magnesio, povidona, almidón glicolato sódico, sacarina sódica, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 25 mg contiene:

Lamotrigina 25,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 50 mg contiene:

Lamotrigina 50,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 100 mg contiene:

Lamotrigina 100,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 200 mg contiene:

Lamotrigina 200,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AX09)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

La lamotrigina es una droga antiepiléptica de la clase de las feniltiazinas, químicamente no relacionada con otros antiepilépticos existentes.

El mecanismo exacto de la acción anticonvulsivante de lamotrigina no se conoce.

En modelos en animales diseñados para detectar la actividad anticonvulsivante, lamotrigina fue efectiva en la prevención de la propagación de las convulsiones en los tests de electroshock máximo (MES) y en el de


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N.º 14.475

pentilenetetrazol, y previno las convulsiones en los tests de actividad antiepiléptica (visuales y eléctricamente evocados).

Un mecanismo propuesto involucra un efecto sobre los canales de sodio. Estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que lamotrigina inhibe los canales de sodio voltaje dependientes, estabilizando así las membranas neuronales y modulando, en consecuencia, la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios (por ej. glutamato y aspartato).

Lamotrigina también exhibió propiedades inhibitorias en el modelo de *kindling* en ratas ambas durante su fase de desarrollo del *kindling* o luego de alcanzarse completamente el mismo. Se desconoce la relevancia de estos modelos en animales para tipos específicos de epilepsia en humanos.

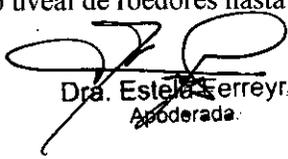
A pesar de que se desconoce su importancia en el uso humano, los siguientes datos caracterizan la actividad de lamotrigina en ensayos de unión a receptores. Lamotrigina tiene un débil efecto inhibitorio sobre el receptor 5HT₃ de serotonina (IC₅₀ = 18 μM). No muestra una alta afinidad de unión (IC₅₀ > 100 μM) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosina A₁, A₂; adrenérgico α₁, α₂ y β; dopamina D₁ y D₂; gama aminobutírico (GABA) A y B; histaminérgicos H₁; opioide kappa; colinérgico muscarínico; y serotonina 5HT₂. Los estudios no pudieron detectar un efecto de lamotrigina en los canales de calcio dihidropiridina sensibles. Tiene efectos débiles en el receptor opioide sigma (IC₅₀ = 145 μM). Lamotrigina tampoco inhibió la recaptación de norepinefrina, dopamina, serotonina, o ácido aspártico (IC₅₀ > 100 μM).

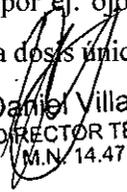
Efecto de la lamotrigina sobre la actividad mediada por N-metil D-aspartato (NMDA): lamotrigina no inhibe la despolarización inducida por NMDA en tejidos corticales de rata ni la formación de GMP cíclico inducida por NMDA en cerebelo de rata inmadura, ni desplaza compuestos que se ligan en forma competitiva o no al complejo glutamato receptor (CNQX, CGS, TCHP). La IC₅₀ para el efecto de la lamotrigina en las corrientes inducidas por NMDA (en presencia de 3 μM de glicina) en cultivos de neuronas de hipocampo excede los 100 μM.

Metabolismo de folatos: Lamotrigina *in vitro* inhibió la dihidrofolato reductasa, la enzima que cataliza la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima puede interferir con la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos. La administración oral diaria de lamotrigina a ratas preñadas durante la organogénesis redujo la concentración de folatos a nivel materno, placentario y fetal. Una significativa reducción de la concentración de folatos se asoció con teratogénesis (Véase PRECAUCIONES, Embarazo). La concentración de folatos también se redujo en ratas macho tratadas con dosis orales repetidas de lamotrigina. La concentración de folatos retornó parcialmente a los valores normales luego de la suplementación con ácido fólico.

Acumulación en riñones: lamotrigina se acumuló en riñones de ratas macho, causando nefrosis crónica progresiva, y mineralización. Estos hallazgos son atribuidos a la α-2 microglobulina, una proteína específica de especie y sexo, que no ha sido detectada en humanos o en otras especies animales.

Unión a melanina: lamotrigina se ligó a tejidos ricos en melanina, por ej. ojos y piel pigmentada. Se ha hallado en el tracto uveal de roedores hasta 52 semanas después de una dosis única.


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada.


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Efecto cardiovascular: en perros, la lamotrigina es extensamente metabolizada al metabolito 2-N-metil lamotrigina. Este metabolito causó una prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS, y a altas dosis, completo bloqueo de la conducción AV. No pueden preverse efectos cardiovasculares similares en humanos debido a que solamente trazas de 2-N-metil lamotrigina (0,6 % de la dosis de lamotrigina) se han encontrado en la orina humana. Sin embargo, cabe la posibilidad que la concentración plasmática de este metabolito pueda estar incrementada en pacientes con una reducida capacidad de glucuronidación de lamotrigina (por ej. en pacientes con enfermedad hepática).

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: la lamotrigina se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso de escasa significación (biodisponibilidad absoluta: 98%). La ingesta simultánea con alimento no afecta la biodisponibilidad. La concentración plasmática pico ocurre luego de 1.4 - 4.8 hs. de la administración.

En voluntarios sanos a los cuales se les administraron dosis únicas de lamotrigina, la concentración plasmática se incrementó de manera proporcional con la dosis en el rango de 50 mg a 400 mg. En pacientes con epilepsia también se observó una relación lineal con la dosis en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en el estado estacionario, con dosis de 50 a 350 mg dos veces al día.

Distribución: El volumen de distribución aparente luego de la administración oral oscila entre 0.9-1.3 l/kg. Es independiente de la dosis y es similar luego de una dosis única y/o múltiples en pacientes con epilepsia y en voluntarios sanos.

La lamotrigina se une a las proteínas plasmáticas en un 55 %. Dado que el porcentaje de unión a proteínas no es elevado, es poco probable una interacción clínicamente significativa con otras drogas a través de la competición por los sitios de unión a proteínas plasmáticas.

La unión de lamotrigina a proteínas plasmáticas no cambia en presencia de concentraciones terapéuticas de fenitoína, fenobarbital, o valproato. Lamotrigina no desplaza a otras drogas antiepilépticas (DAEs), por ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, de sus sitios de unión.

Metabolismo y excreción: la lamotrigina se metaboliza predominantemente por conjugación con ácido glucurónico, y su metabolito mayoritario es el conjugado 2-N-glucurónido que es inactivo.

El 94% de la dosis se elimina en orina (10% como droga inalterada, el 76% como 2-N-glucurónido, 10 % como 5-N-glucurónido, 0,14 % como 2-N-metil metabolito, y 4 % como otros metabolitos menores no identificados); un 2% se excreta en las heces.

Inducción enzimática: tras la administración repetida (150 mg 2 veces por día) a voluntarios sanos la lamotrigina indujo su propio metabolismo resultando en una disminución del 25% en su vida media y un incremento del 37 % en Cl/F en el estado estacionario. Algunos estudios sugieren que la autoinducción puede no ocurrir cuando la lamotrigina es administrada como terapia coadyuvante de drogas antiepilépticas inductoras de enzimas (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona o rifampicina).


Dra. Estéla Ferreyra
Apoderada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Interacciones: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, o primidona incrementan el clearance aparente de lamotrigina. Los anticonceptivos orales y rifampicina también incrementan el clearance aparente de lamotrigina (véase Interacciones Medicamentosas).

Valproato disminuye el clearance aparente de lamotrigina (eleva a más del doble la vida media de eliminación de lamotrigina), administrada con o sin carbamazepina, fenobarbital, o primidona.

Oxcarbamazepina y levetiracetam no afectan el clearance aparente de lamotrigina.

La farmacocinética de litio no es afectada por lamotrigina.

Olanzapina y bupropion no afectan de modo clínicamente relevante la farmacocinética de lamotrigina.

Cinética en situaciones particulares

Pacientes pediátricos: la vida media de eliminación es menor que en el adulto. Cuando la lamotrigina es administrada conjuntamente con DAEs alcanza en promedio las 7 hs. Cuando se la asocia con valproato este valor asciende a 45 - 65 hs.

Estudios farmacocinéticos en pacientes de 2 - 18 años demostraron que el clearance de lamotrigina es influenciado predominantemente por el peso corporal total y por el tratamiento concurrente con DAEs. El clearance oral de lamotrigina fue más elevado, en base al peso, en pacientes pediátricos que en adultos; encontrándose los mayores valores de clearance en pacientes pediátricos con peso menor a 30 kg. El clearance de lamotrigina no es significativamente influenciado por la edad.

El efecto de la terapia concurrente con DAEs en niños es similar al encontrado en adultos.

La farmacocinética de lamotrigina luego de una dosis única de 150 mg de lamotrigina fue evaluada en 12 voluntarios ancianos (edad = 65-76 años, clearance de creatinina promedio = 61 ml/min, rango 33 a 108 ml/min). La vida media de lamotrigina en estos individuos fue 31,2 hs. (rango = 24,5 a 43,4 horas), y el clearance promedio fue 0,40 ml/min/kg (rango = 0,26 a 0,48 ml/min/kg).

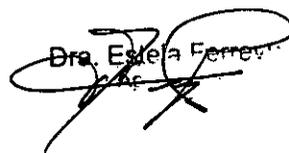
Insuficiencia renal: la farmacocinética de la lamotrigina se evaluó en pacientes con insuficiencia renal crónica y en pacientes hemodializados (dosis única 100 mg). Las vidas medias plasmáticas fueron 42,9 hs. en pacientes con insuficiencia renal crónica, 13 hs durante la hemodiálisis, y 57,4 hs entre sesiones de hemodiálisis, en comparación con 26.2 hs. en individuos sanos. En promedio el 20% de la dosis es eliminada por hemodiálisis (sesión de 4 hs.).

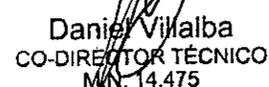
Insuficiencia hepática: la farmacocinética de lamotrigina luego de una dosis única de 100 mg de lamotrigina fue evaluada en 24 individuos con insuficiencia hepática moderada a severa, y comparada con la de 12 individuos sin insuficiencia hepática. El clearance medio aparente de lamotrigina fue 0,31, 0,24 y 0,10 ml/kg/min en pacientes con insuficiencia hepática grado A, B o C (Clasificación Child-Pugh), respectivamente, comparada con 0,34 ml/kg/min en el grupo control de voluntarios sanos. La vida media promedio de lamotrigina fue 36, 60 o 110 horas en pacientes con insuficiencia hepática grado A, B o C respectivamente, versus 32 horas en el grupo control de voluntarios sanos.

Raza: el clearance aparente de lamotrigina fue 25 % menor en no-caucásicos que en caucásicos.

INDICACIONES:

Epilepsia:


Dra. Estela Ferrer


Daniel Vilalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

5250



Adultos y adolescentes mayores de 12 años

- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis focales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut: como tratamiento complementario o como DAE de inicio.

Niños y adolescentes entre 2 y 12 años

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

Trastorno Bipolar: tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I para retrasar la aparición de episodios afectivos (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos) en pacientes tratados por episodios afectivos agudos con la terapia estándar.

No se recomienda el uso de lamotrigina para el tratamiento de la manía aguda, episodio depresivo de tipo bipolar o en los episodios mixtos. La eficacia de lamotrigina en el tratamiento agudo de los episodios afectivos no ha sido establecida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Esquema posológico recomendado:

- Epilepsia

Recomendaciones posológicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años:

	<i>Semana 1 y 2</i>	<i>Semana 3 y 4</i>	<i>Posología de mantenimiento</i>
<i>En monoterapia</i>	25 mg/día en 1 toma	50 mg/día en 1 toma	100 a 200 mg/día en 1 ó 2 tomas diarias. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 50 a 100 mg como máximo cada 1 a 2 semanas. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis de hasta 500 mg/día para obtener la respuesta deseada.
<i>En asociación con inductores de la glucuronidación (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, lopinavir /ritonavir) en pacientes que no toman valproato de sodio.</i>	50 mg/día en 1 toma	100 mg/día en 2 tomas	200 a 400 mg/día en 2 tomas. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 100 mg como máximo cada 1 a 2 semanas.
<i>En asociación con fármacos que no son inductores de la glucuronidación ni con valproato de sodio*</i>	25 mg día por medio en 1 toma	50 mg/día en 1 toma	100 a 200 mg/día en 1 ó 2 tomas. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 25 a 50 mg como máximo cada 1 a 2 semanas.
<i>Terapia de adición o coadyuvante: Con Valproato de Sodio (Véase Precauciones)</i>	25 mg administrado día por medio, en 1 toma.	25 mg/día en 1 toma	100 a 200 mg/día en 1 ó 2 tomas diarias. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 25 a 50 mg como máximo cada 1 a 2 semanas.

* Esta recomendación posológica debe utilizarse con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la glucuronidación de lamotrigina de manera significativa.

Dra. Estela Ferreyra
Asesorada

Darío Vilalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Recomendaciones posológicas en niños de 2 a 12 años:

	<i>Semana 1 y 2</i>	<i>Semana 3 y 4</i>	<i>Posología de mantenimiento</i>
<i>Monoterapia en crisis de ausencia típica</i>	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1 – 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
<i>Terapia de adición o coadyuvante: Con Valproato de Sodio (Véase Precauciones)</i>	0,15 mg/kg/día en 1 ó 2 tomas	0,30 mg/kg/día en 1 ó 2 tomas	1 a 5 mg/kg/día en 1 ó 2 tomas sin sobrepasar los 200 mg/día. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 0,3 mg/kg como máximo cada 1 a 2 semanas.
<i>En asociación con inductores de la glucuronidación (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, lopinavir /ritonavir) en pacientes que no toman valproato de sodio.</i>	0,6 mg/kg/día repartidos en 2 tomas	1,2 mg/kg/día repartidos en 2 tomas	5 a 15 mg/kg/día en 2 administraciones Dosis máxima: 400 mg/día en dos tomas. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 1,2 mg/kg como máximo cada 1 a 2 semanas.
<i>En asociación con fármacos que no son inductores de la glucuronidación ni con valproato de sodio*</i>	0,3 mg/kg/día en una vez al día o divididos en dos dosis.	0,6 mg/kg/día una vez al día o divididos en dos dosis.	1 a 10 mg/kg/día en 1 ó 2 dosis sin sobrepasar los 200 mg/día. Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 0,6 mg/kg como máximo cada 1 a 2 semanas.

* Esta recomendación posológica debe utilizarse con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la glucuronidación de lamotrigina de manera significativa.

En todos los casos la dosis inicial recomendada no deberá excederse y deberá respetarse el aumento progresivo de las dosis, debido al riesgo de erupción cutánea (Véase **ADVERTENCIAS**).

Puede tomar varias semanas o meses conseguir una dosis de mantenimiento individualizada.

Puede ser necesario aumentar hasta en un 50 %, las dosis de mantenimiento en pacientes con un peso inferior a 30 kg con base en la respuesta clínica, independientemente de su edad o el DAE concomitante.

Se debe controlar el peso del niño para asegurar que se mantiene la dosis terapéutica y en caso de que se produzcan cambios en el peso del paciente, la dosis debe ajustarse. Es probable que los pacientes entre 2 y 6 años requieran una dosis de mantenimiento en el límite superior de la recomendada.

Niños menores de 2 años:

No se dispone de información suficiente sobre la eficacia y seguridad de lamotrigina como terapia complementaria de crisis focales en niños menores de 2 años.

Estrategia de discontinuación: en pacientes tratados con lamotrigina en forma concomitante con otras DAE, se deberá reevaluar todas las DAE incluidos en el régimen en caso de cambios en el control de las convulsiones, o de la aparición o empeoramiento de las reacciones adversas observadas.

Dra. Estela Ferreyra
Aprobada

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Si se decide discontinuar el tratamiento con lamotrigina, se recomienda una reducción progresiva de la dosis durante un lapso de hasta 2 semanas (aproximadamente un 50 % por semana) al menos que se requiera una reducción más rápida (Véase PRECAUCIONES).

La discontinuación de DAE y otros fármacos inductores de enzimas puede prolongar la vida media de lamotrigina, y la discontinuación del ácido valproico acortarla. (Véase INTERACCIONES).

- Trastorno Bipolar:

Adultos (≥ 18 años):

La dosis blanco de lamotrigina es 200 mg/día (100 mg/día en combinación con valproato y 400 mg/día en combinación con carbamazepina u otras drogas inductoras de enzimas). En estudios clínicos con lamotrigina como monoterapia, no se han observado beneficios adicionales con 400 mg/día en comparación con 200 mg/día. El tratamiento con lamotrigina es introducido, dependiendo de la medicación concomitante, con el siguiente régimen posológico:

	En pacientes no tratados con carbamazepina (u otra droga inductora de enzimas) o valproato	En pacientes tratados con valproato	En pacientes tratados con carbamazepina (u otra droga inductora de enzimas) y no tratados con valproato
Semana 1 a y 2	25 mg diarios	25 mg, día por medio	50 mg diarios
Semana 3 a y 4	50 mg diarios	25 mg diarios	100 mg diarios, en dosis divididas
Semana 5	100 mg diarios	50 mg diarios	200 mg diarios, en dosis divididas
Semana 6	200 mg diarios	100 mg diarios	300 mg diarios, en dosis divididas
Semana 7 en adelante	200 mg diarios	100 mg diarios	Hasta 400 mg diarios, en dosis divididas

Si luego de la estabilización del paciente, se discontinúa alguna de las medicaciones psicotrópicas concomitantes, la dosis de lamotrigina debe ser ajustada de acuerdo al siguiente régimen posológico

	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (anterior a la retirada)	Semana 1 (inicio de la retirada)	Semana 2	A partir de la Semana 3 *
Retirada de valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina) dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se retire el valproato, la dosis de lamotrigina debe aumentar hasta el doble de la dosis de estabilización, sin superar un incremento de más de 100 mg/semana	100 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (divididos en dos dosis)	
	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día	Mantener esta dosis (400 mg/día)

Dra. Estela Ferreyra
Asesora

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

5250



Retirada de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta posología debe utilizarse cuando se retiren los siguientes fármacos: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	400 mg/día	400 mg/día	300 mg/día	200 mg/día
	300 mg/día	300 mg/día	225 mg/día	150 mg/día
	200 mg/día	200 mg/día	150 mg/día	100 mg/día
Retirada de fármacos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina				
Esta pauta posológica debe utilizarse cuando se retiren fármacos administrados concomitantemente que no inhiban induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; divididos en dos dosis) Rango de dosis 100 - 400 mg/día			
En pacientes que toman fármacos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el tratamiento recomendado de lamotrigina es, inicialmente, mantener la dosis y ajustar el tratamiento de lamotrigina basándose en la respuesta clínica.				

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

A fin de evitar el incremento del riesgo de rash, no debe excederse la dosis inicial recomendada, ni la subsiguiente titulación de la dosis (véase ADVERTENCIAS).

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

	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (antes de la adición)	Semana 1 (empezando con la adición)	Semana 2	A partir de la Semana 3
Al añadir valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina – ver sección 4.5), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta posología debe utilizarse siempre que se administre con valproato con independencia del uso concomitante de otros medicamentos	200 mg/día	100 mg/día	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg/día	150 mg/día	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
Al añadir inductores de glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta pauta posológica debe utilizarse cuando se añadan los siguientes fármacos, sin valproato: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	200 mg/día	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día
	150 mg/día	150 mg/día	225 mg/día	300 mg/día
	100 mg/día	100 mg/día	150 mg/día	200 mg/día
Al añadir fármacos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina				

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

5250



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

Los pacientes que estén bajo tratamiento con lamotrigina por más de 16 semanas deben ser periódicamente evaluados para determinar la necesidad de mantener el tratamiento.

Discontinuación del tratamiento en Trastorno Bipolar: en ensayos clínicos controlados, no hubo incremento en la incidencia, tipo o severidad de las reacciones adversas luego de la discontinuación abrupta de lamotrigina. Se observaron dos casos de convulsiones en intervalos cortos después de la discontinuación abrupta. Durante la discontinuación se deberá realizar una reducción escalonada y prudente de la dosis durante al menos 2 semanas (aproximadamente 50 % por semana), a menos que por razones de intolerancia se requiera una discontinuación más rápida.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se recomienda el uso en trastorno bipolar debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Ancianos: La información sobre el uso de lamotrigina es limitada. No hay evidencias que sugieran que la respuesta difiere de la de la población joven. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución en este grupo etario.

Insuficiencia renal: Las dosis iniciales de lamotrigina deben basarse en la medicación concomitante del paciente según se describe anteriormente; reducciones en las dosis de mantenimiento pueden ser efectivas en pacientes con insuficiencia renal significativa. Pocos pacientes con insuficiencia renal severa han sido evaluados durante el tratamiento crónico con lamotrigina. Debido a la inadecuada experiencia en esta población lamotrigina debe ser usada con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. En base a los estudios de farmacología clínica en 24 pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, se pueden seguir las recomendaciones generales. La dosis inicial, de titulación y de mantenimiento debe reducirse generalmente un 25 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa sin ascitis y un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática severa con ascitis. La titulación de la dosis y la dosis de mantenimiento deben ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.

Mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales:

Al inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estén tomando la dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO estén tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver INTERACCIONES), se recomienda incrementar la dosis de lamotrigina de 50 a 100 mg/día cada semana, dependiendo de la respuesta clínica individual. No se debe superar este incremento de dosis, salvo que la respuesta clínica justifique la utilización de incrementos mayores. Se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre de toma

Dra. Estela Ferrer
Moderada

Dama Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

del anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).

Uso con atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir: Cuando se añade lamotrigina a atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, no debería ser necesario realizar ajustes en la escalada de dosis recomendada de lamotrigina. En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, puede ser necesario un incremento en la dosis de lamotrigina si se añade atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir o una disminución de aquella, si se suspende el tratamiento con estos fármacos.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden tragarse enteros, masticarse o dispersarse en agua o jugo de fruta diluido. Si los comprimidos son masticados, beber una pequeña cantidad de líquido para ayudar a su deglución. Para dispersar el comprimido, colocarlo en un pequeño volumen de agua o jugo de fruta diluido (al menos suficiente para cubrir el comprimido entero) en un vaso o cuchara. Luego de aproximadamente 1 minuto, cuando los comprimidos están completamente disgregados, agitar y consumir la totalidad del líquido inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Rash Serio:

En asociación con el uso de lamotrigina se han reportado casos de rash serio que requirieron hospitalización y discontinuación del tratamiento. La incidencia de estos casos de rash, los cuales incluyen síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes pediátricos (edad 2 a 17 años) tratados con lamotrigina como terapia adyuvante es aproximadamente 0,3% a 0,8 % y de 0,08% a 0,3 % en adultos. En estudios clínicos en trastorno bipolar y otros trastornos del humor, la incidencia de rash serio fue 0,08 % en adultos tratados con lamotrigina como monoterapia y 0,13 % en adultos tratados con lamotrigina como tratamiento adyuvante.

En una cohorte de 1983 pacientes pediátricos tratados con lamotrigina como tratamiento adyuvante en los que se les realizó un seguimiento prospectivo, hubo un reporte de rash relacionado con muerte. En la experiencia postmarketing, se reportaron raros casos de necrólisis epidérmica tóxica y/o rash relacionado con muerte en adultos y pacientes pediátricos, pero los casos son muy pocos como para permitir una estimación precisa de la incidencia.

La incidencia de rash serio es mayor en pacientes pediátricos que en adultos.

Además de la edad, aún no se conocen otros factores que permitan predecir el riesgo de ocurrencia o la severidad de rash asociado a lamotrigina. Se sugiere, aunque aún no se ha probado, que el riesgo de rash puede también incrementarse por: 1) la coadministración de lamotrigina con valproato (incluido ácido valproico y divalproato sódico), 2) Exceder la dosis inicial recomendada de lamotrigina, 3) exceder la dosis recomendada durante la titulación del tratamiento. Sin embargo, se han informado casos en ausencia de estos factores.

Ma

Dra. Estela Ferreyra
Acreditada

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Casi todos los casos de rash severos, asociados con lamotrigina, han ocurrido dentro de las 2-8 semanas de iniciado el tratamiento. Sin embargo, se han reportado casos aislados luego del tratamiento prolongado (ej. 6 meses). En consecuencia, la duración del tratamiento no puede considerarse predictiva del potencial riesgo anunciado por la primera aparición de rash.

Si bien durante el tratamiento con lamotrigina puede presentarse rash de naturaleza benigna, debido a que no es posible predecir la gravedad o peligrosidad de los mismos, el fármaco deberá suspenderse ante el primer signo de rash, a menos que la aparición de éste, claramente no esté relacionada con lamotrigina. La discontinuación del tratamiento puede no prevenir las secuelas que aparecieran a consecuencia del mismo y/o las complicaciones que podrían poner en compromiso la vida.

El riesgo de rash puede aumentar cuando se excede la dosis inicial recomendada y/o la tasa de aumento de la dosis de lamotrigina y en pacientes con antecedentes de alergia o rash a otras DAE.

No se recomienda el reinicio de lamotrigina en pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a rash cutáneo asociado con tratamiento previo con lamotrigina, a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Población pediátrica: la incidencia de rash severo asociado con hospitalización y discontinuación de lamotrigina en una cohorte de 1983 pacientes pediátricos epilépticos tratados con terapia conjunta a los que se les realizó un seguimiento prospectivo, fue de 0,8 %. Se produjo una muerte relacionada con rash en esta cohorte. Asimismo, hubo raros casos de necrólisis tóxica epidérmica con o sin secuelas permanentes y/o muerte, durante la experiencia postmarketing.

Hay evidencia de que la inclusión de valproato en un régimen multidrogas incrementa el riesgo de rash serio y con riesgo potencial para la vida en pacientes pediátricos. En pacientes tratados con valproato concomitantemente 1,2 % experimentaron rash serio comparado con 0,6 % pacientes no tratados con valproato.

Población adulta: en estudios premarketing se reportó rash serio asociado con hospitalización y discontinuación del tratamiento en 0,3 % de los adultos con epilepsia tratados con lamotrigina. En estudios clínicos en pacientes adultos con trastorno bipolar y otros trastornos del humor, la incidencia de rash serio fue 0,08 % en el grupo tratado con monoterapia inicial, y de 0,13 % en pacientes que recibieron lamotrigina como tratamiento adyuvante. No ocurrieron muertes en este grupo.

Sin embargo, en la experiencia postmarketing se han reportado raros casos de muerte relacionada con rash, pero son muy pocos como para permitir una estimación precisa de la incidencia.

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

También existe evidencia de que la inclusión de valproato en un régimen multidrogas incrementa el riesgo de rash serio y con riesgo potencial para la vida en pacientes adultos.



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Específicamente en ensayos clínicos un 1% de los pacientes a quienes se les administró lamotrigina y valproato fueron hospitalizados por rash; por el contrario, 0.16% de los pacientes a quienes se les administró lamotrigina en ausencia de valproato fueron hospitalizados.

Reacciones de hipersensibilidad y falla multiorgánica: se han informado reacciones de hipersensibilidad también conocidas como síndrome de DRESS (Reacciones a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), algunas fatales o con riesgo para la vida. Típicamente el síndrome de DRESS, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, rash y/o linfadenopatía, en asociación con nefritis, anormalidades hematológicas, entre otros. Muertes asociadas con falla multiorgánica aguda y varios grados de falla hepática han sido reportados en ensayos clínicos en pacientes pediátricos y adultos. Casos raros de muerte por falla multiorgánica se han reportado durante la comercialización.

Falla hepática aislada sin rash o compromiso de otros órganos ha sido reportada con lamotrigina.

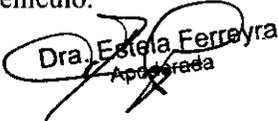
Es importante destacar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (ej. fiebre, linfadenopatía) pueden presentarse aún sin asociación con rash. En caso de aparición de alguno de estos signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y el tratamiento con lamotrigina debe ser discontinuado si no puede establecerse una etiología alternativa.

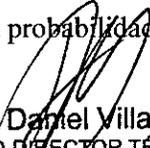
Discrasias Sanguíneas: Se han reportado casos de discrasias sanguíneas que pueden o no estar asociadas con hipersensibilidad multiorgánica (DRESS). Estos reportes incluyen neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y raramente anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

Meningitis aséptica: La terapia con lamotrigina incrementa el riesgo de desarrollar meningitis aséptica. Se han reportado casos en niños y adultos bajo tratamiento con lamotrigina para diferentes indicaciones. Los síntomas han incluido dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómito y rigidez de la nuca. Estos síntomas han ocurrido entre el primer día y 15 días de iniciada la terapia. En la mayoría de los casos, los síntomas se resolvieron después de la suspensión de lamotrigina. La reexposición resultó en un retorno rápido de los síntomas que fueron frecuentemente más severos. Algunos de los pacientes que desarrollaron meningitis aséptica tenían como diagnóstico de base lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes. Algunos de los pacientes presentaron nuevos signos y síntomas que involucraron órganos como riñones e hígado, lo cual puede sugerir que en dichos casos la meningitis aséptica observada fue parte de una reacción de hipersensibilidad.

Convulsiones por retiro de droga: al igual que con otros antiepilépticos, una supresión brusca de lamotrigina puede desencadenar una crisis epiléptica. En consecuencia, a menos que una discontinuación brusca sea necesaria como medida de seguridad (por ej debido a erupciones cutáneas) el tratamiento debe discontinuarse progresivamente en un período de 2 semanas (Véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Habilidad para conducir vehículos: en los estudios clínicos realizados con lamotrigina, se reportaron efectos indeseables sobre el SNC, tales como vértigo y diplopia. Dado que la respuesta a los antiepilépticos varía de un sujeto a otro, el paciente deberá consultar a su médico debido a la probabilidad de convulsiones durante la conducción del vehículo.


Dra. Estela Ferrera
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

5250



Ideación y comportamiento suicida. Las drogas antiepilépticas (DAE) incluyendo lamotrigina, pueden aumentar el riesgo de ideación o de comportamientos suicida en los pacientes cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescriptas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento.

Datos combinados de estudios clínicos controlados con placebo mostraron que los pacientes tratados con alguna de las DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo de presentar ideación o comportamiento suicida (0.43%) en comparación con los pacientes en el grupo placebo (0.24%). Hubo 4 casos de suicidio en los pacientes tratados con DAE, mientras que ningún caso se presentó en los pacientes tratados con placebo.

En caso de aparición de pensamiento o comportamiento suicida durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta si la aparición de estos síntomas puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada.

Status epiléptico: Se han descrito casos en los que las crisis convulsivas graves, incluyendo el status epiléptico, pueden dar lugar a rabdomiolisis, falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada, a veces con resultado fatal. Casos similares han ocurrido en asociación con el uso de lamotrigina. En ensayos clínicos, como mínimo 7 de 2343 pacientes adultos presentaron status epiléptico. Adicionalmente se reportaron casos de exacerbación de convulsiones.

PRECAUCIONES:

Muerte súbita e inexplicable en epilepsia: durante el desarrollo premarketing de lamotrigina se han reportado 20 muertes repentinas e inexplicables entre una cohorte de 4700 pacientes con epilepsia (5747 pacientes-años de exposición).

Algunas de estas podrían representar muertes relacionadas con convulsiones que no fueron observadas (por ej. por transcurrir durante la noche). Esto representa una incidencia de 0,0035 muertes por año. Aunque esta incidencia excede la de la población sana ajustada por edad en un año, la misma se encuentra dentro del rango estimado para la incidencia de muerte súbita e inexplicable en pacientes con epilepsia no tratados con lamotrigina. Existe una similitud entre las incidencias de muerte súbita e inexplicable en pacientes tratados con lamotrigina y aquellos tratados con otras drogas anticonvulsivantes que participaron de estudios clínicos en poblaciones similares, en aproximadamente el mismo tiempo. Considerando que estas drogas no están químicamente emparentadas con lamotrigina, ello sugiere que la alta incidencia de muerte súbita e inexplicable refleja la incidencia en la población epiléptica y no el efecto de la droga.

Agregado de lamotrigina a un régimen multidosis con valproato: dado que el ácido valproico reduce el clearance de lamotrigina, la adición de lamotrigina al tratamiento con ácido valproico requiere una reducción de la dosis de este último a menos de la mitad.

Ligadura a tejidos oculares y otros que contengan melanina: dado que la lamotrigina se une a la melanina, puede acumularse en tejidos ricos en este pigmento. Por lo tanto existe el riesgo de una potencial toxicidad en estos tejidos en tratamientos prolongados. A pesar de que no hay recomendaciones específicas para el control oftalmológico periódico debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos a largo plazo. Se desconoce


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M/N 14.475

la capacidad de los tests oftalmológicos disponibles para detectar potenciales consecuencias adversas, si existen, de la unión de lamotrigina a melanina.

Uso concomitante con anticonceptivos orales: Algunos anticonceptivos orales que contienen estrógeno disminuyen las concentraciones séricas de lamotrigina (véase INTERACCIONES). En los pacientes que inicien o interrumpan la administración de anticonceptivos orales mientras estén bajo tratamiento con lamotrigina, puede ser necesario un ajuste de dosis.

Exámenes de laboratorio:

Falsos positivos en resultados de test de drogas: Se ha reportado que lamotrigina interfiere con algunos test rápidos de orina, lo que puede resultar en lecturas de falsos positivos, particularmente para fenciclidina. Se debe usar un método analítico más específico para confirmar un resultado positivo.

La lamotrigina es un débil inhibidor de la dihidrofolato-reductasa, por lo que se puede esperar una interferencia con el metabolismo del folato luego de un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, en tratamientos de hasta un año, no se ha constatado una modificación significativa de la concentración de hemoglobina, del volumen eritrocitario promedio, o de la concentración de folato sérico o eritrocitario. En un estudio, la concentración de folato eritrocitario no presentó ninguna modificación en el control efectuado al cabo de 5 años de tratamiento.

Empleo geriátrico: los estudios clínicos con lamotrigina no incluyen hasta el presente un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos responden de manera diferentes a los jóvenes. En general, la selección de la dosis en pacientes ancianos debe realizarse con precaución, comenzando comúnmente con la menor dosis del rango, debido que en esta población se presenta con mayor frecuencia una disminución de la función hepática, renal o cardíaca así como enfermedades concomitantes o tratamientos con otras drogas.

Embarazo:

Lamotrigina disminuye la concentración fetal de folato en ratas, un efecto que se conoce se halla asociado con teratogénesis en animales y humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se han documentado los resultados de los datos post-comercialización de varios registros prospectivos de embarazo en más de 2.000 mujeres expuestas a monoterapia con lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque los datos siguen siendo limitados para excluir un aumento moderado en el riesgo de hendidura oral.

Estudios con lamotrigina de toxicología reproductiva, en animales que recibieron dosis que superaron las dosis terapéuticas en humanos, no demostraron efectos teratogénicos. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, esta droga deberá ser usada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de lamotrigina y/o el efecto terapéutico. Se ha reportado disminución en la concentración de lamotrigina durante

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

el embarazo y recuperación de los niveles normales luego del parto. Puede ser necesario ajustar la dosis para mantener la respuesta clínica.

Lactancia: Los resultados de estudios preliminares revelan que lamotrigina se excreta en la leche materna presentan una concentración de hasta el 50% de la concentración sérica materna. Se han reportado apnea, somnolencia, y pobre succión en los bebés que han sido alimentados con leche de madres bajo tratamiento con lamotrigina; se desconoce si estos eventos fueron causados por lamotrigina. Debe valorarse el beneficio potencial de la lactancia materna frente al riesgo de efectos adversos para el recién nacido. Si el médico lo considera necesario, suspenderá la lactancia.

Empleo pediátrico: lamotrigina está indicada como tratamiento adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de más de 2 años y para convulsiones generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut. No se ha establecido la seguridad y eficacia para otros usos en pacientes con epilepsia menores de 16 años.

La información acerca del empleo de lamotrigina en el niño de menos de 2 años de edad resulta insuficiente, el producto no debe ser administrado en este grupo etario.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años con trastorno bipolar.

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

Interacciones medicamentosas:

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos. Se ha comprobado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las UDP-glucuronil transferasas. A continuación se presentan los efectos de otros fármacos sobre la glucoronidación de lamotrigina.

<i>Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina</i>	<i>Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina</i>	<i>Fármacos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina</i>
Valproato	Fenitoína	Oxcarbazepina
	Carbamazepina	Felbamato
	Fenobarbital	Gabapentina
	Primidona	Levetiracetam
	Rifampicina	Pregabalina
	Lopinavir/ritonavir	Topiramato
	Etinilestradiol/ levonorgestrel en combinación	Zonisamida
	Atazanavir/ritonavir	Litio
		Bupropión
		Olanzapina
		Aripiprazol

- Interacciones con fármacos antiepilépticos:

Valproato: inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduciendo su metabolismo y, por ende, aumenta casi al doble el valor medio de su semivida.

Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona: inducen las enzimas responsables del metabolismo hepático de fármacos, inducen la glucuronidación de lamotrigina y aumentan su metabolismo.

Dra. Estela Ferreyra
 Apdo. 1000

Daniel Villalba
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14.475

Se han notificado efectos adversos que afectan al sistema nervioso central como mareo, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas, en pacientes en tratamiento con lamotrigina a los que se les administró carbamazepina. Estos efectos normalmente desaparecen cuando se reduce la dosis de carbamazepina.

Oxcarbazepina: La adición de oxcarbazepina a lamotrigina y viceversa no mostró cambios significativos en los niveles de los dos fármacos. Datos clínicos limitados sugieren una alta incidencia de dolor de cabeza, mareos, náuseas y somnolencia con la coadministración de oxcarbazepina y lamotrigina en comparación con los fármacos administrados individualmente.

Felbamato: En un estudio realizado con voluntarios sanos, la coadministración de felbamato junto con lamotrigina no produjo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de lamotrigina.

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

Levitetram: la determinación de las concentraciones séricas de ambos fármacos durante los ensayos clínicos controlados con placebo, indican que lamotrigina no influye en la farmacocinética de levitetram ni viceversa.

Pregabalina: En estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se vieron afectadas con la administración concomitante de pregabalina. No existen interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

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

Zonisamida: En un estudio en pacientes con epilepsia, se administró conjuntamente zonisamida y lamotrigina durante 35 días, sin efectos significativos en la farmacocinética de lamotrigina.

- Interacciones con psicofármacos:

Litio: en voluntarios sanos (n=20), la farmacocinética de litio no se modificó por la coadministración de 100 mg/día de lamotrigina durante 6 días.

Bupropión: la farmacocinética de una dosis única de 100 mg de lamotrigina en 12 voluntarios sanos no se modificó por la coadministración de bupropion en dosis de 300 mg/día comenzando 11 días antes de la dosis de lamotrigina.

Olanzapina: el ABC y C_{máx} de lamotrigina se redujo en promedio un 24 % y 20 %, respectivamente, luego de la adición de olanzapina (15 mg una vez al día) al tratamiento con lamotrigina monodroga (200 mg una vez al día) en voluntarios sanos. No es esperable que esta reducción en la concentración plasmática de lamotrigina sea clínicamente relevante.

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

Dra. Estela Ferrera
Aprobada

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

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

Otros psicotrópicos agregados a lamotrigina: Estudios *in vitro* indican que la formación del principal metabolito de lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio mínimamente inhibida por la incubación conjunta con amitriptilina, bupropión, clonazepam, haloperidol o lorazepam. Los resultados de las pruebas *in vitro* también sugieren que el metabolismo de lamotrigina es poco probable que se vea inhibido por clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

Interacciones con otros fármacos:

Lopinavir/Ritonavir: En un estudio realizado con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo a la mitad la concentración plasmática de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación.

Atazanavir/Ritonavir: En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) durante 9 días redujo el ABC y la C_{max} de lamotrigina en plasma (dosis única de 100 mg) una media de un 32% y un 6%, respectivamente.

Rifampicina: en un estudio en 10 voluntarios hombres, rifampicina (600 mg/día durante 5 días) incrementó significativamente (aproximadamente 2 veces), el clearance aparente de una dosis única de 25 mg de lamotrigina (el ABC disminuyó aproximadamente 40 %).

Interacciones con inhibidores de folato: lamotrigina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Debe tenerse en cuenta esta acción cuando se indiquen otras medicaciones que inhiben el metabolismo del folato.

Fármacos que se excretan por vía renal y que son substratos de TCO 2: Los datos de una evaluación *in vitro* demuestran que lamotrigina, pero no su metabolito 2-N-glucurónido, es un inhibidor del transportador orgánico 2 (TCO 2) a concentraciones con potencial relevancia clínica. La co-administración de lamotrigina con medicamentos que se excretan por vía renal y que son substratos de TCO 2 (por ejemplo, metformina, gabapentina y vareniclina), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Aunque la significancia clínica de esto no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se co-administren estos medicamentos.

Interacciones con anticonceptivos orales:

Efecto de los anticonceptivos orales sobre lamotrigina: en un estudio en 16 voluntarias, una preparación anticonceptiva oral conteniendo 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel incrementó el clearance aparente de lamotrigina (300 mg/día) aproximadamente 2 veces, con una disminución promedio del ABC del 52 % y de la $C_{máx}$ del 39 %. En este estudio, la concentración plasmática valle de lamotrigina se incrementó gradualmente y fue aproximadamente 2 veces superior en promedio al finalizar la semana del tratamiento inactivo, en comparación con la concentración valle de lamotrigina al finalizar la semana de ciclo hormonal activo.


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Incrementos pasajeros graduales en los niveles de lamotrigina ocurrirán durante la semana de tratamiento hormonal inactivo en mujeres no tratadas al mismo tiempo con drogas que incrementen el clearance de lamotrigina (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, o rifampicina). El incremento en los niveles de lamotrigina serán mayores si la dosis de lamotrigina se incrementa en los días anteriores o durante la semana libre de tratamiento hormonal.

Efecto de lamotrigina sobre los anticonceptivos orales: la coadministración de lamotrigina (300 mg/día) no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol en un anticonceptivo oral conteniendo 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel. Se verificó una disminución promedio en el ABC y la $C_{máx}$ del componente levonorgestrel del 19 % y 12 %, respectivamente. La medición de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 voluntarias, aunque la medición de la concentración plasmática de FSH, LH y estradiol indicó alguna pérdida de la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-ovario.

El efecto de dosis de lamotrigina distintas a 300 mg/día no ha sido estudiado.

El significado clínico de estos cambios hormonales sobre la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, la posibilidad de una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunos pacientes no puede ser excluida. En consecuencia, las pacientes deberán ser instruidas de reportar inmediatamente cualquier cambio en su patrón menstrual (ej. hemorragia intermenstrual).

Interacciones con otros anticonceptivos hormonales o tratamiento hormonal de reemplazo: el efecto de otras preparaciones anticonceptivas hormonales o de tratamientos hormonales de reemplazo en la farmacocinética de lamotrigina no ha sido evaluado, aunque el efecto puede ser similar al observado con preparaciones anticonceptivas orales. En consecuencia, como en el caso de los anticonceptivos orales, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

REACCIONES ADVERSAS:

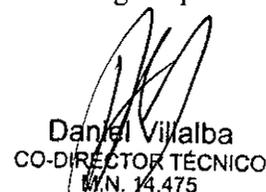
En asociación al tratamiento con lamotrigina se han reportado casos de rash severos que requirieron hospitalización y discontinuación del tratamiento, incluyendo síndrome Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, que en raros casos fueron fatales. (Véase **ADVERTENCIAS**).

Reacciones adversas más comunes detectadas en los estudios clínicos:

Tratamiento coadyuvante en adultos: Las experiencias adversas más comúnmente observadas ($\geq 5\%$) en asociación con el uso de lamotrigina en combinación con otros DAES, con una frecuencia superior a las de los pacientes tratados con placebo, fueron: mareo, ataxia, somnolencia, cefalea, diplopia, visión borrosa, náuseas, vómitos y rash cutáneo. Los mareos, diplopia, ataxia y visión borrosa ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron concomitantemente carbamazepina, que en aquellos que recibieron otros DAES con lamotrigina. Se ha observado una mayor incidencia de rash cutáneo, incluyendo rash severo, en pacientes que recibieron valproato concomitantemente con lamotrigina que en aquellos que no lo recibieron.



Dra. Estela Ferreyra
Aprobada



Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Alrededor del 11 % de 3378 pacientes que recibieron lamotrigina en pruebas clínicas antes de su lanzamiento, suspendieron el tratamiento por una experiencia adversa. Los eventos adversos comúnmente asociados con la suspensión fueron: rash 3 %; mareos 2,8 % y cefaleas 2,5 %.

La suspensión de lamotrigina por mareos, ataxia, diplopia, visión borrosa, náuseas y vómitos fue dependiente de la dosis.

Monoterapia en adultos con epilepsia: las reacciones adversas más comúnmente observadas (≥ 5 %) en estudios controlados en adultos durante la fase de monoterapia y con mayor incidencia que en el grupo control fueron: vómitos, trastornos de coordinación, dispepsia, náuseas, mareos, rinitis, ansiedad, insomnio, infección, dolor, disminución de peso, dolor de pecho, y dismenorrea.

Las más comúnmente observados (≥ 5 %) durante el período de conversión a monoterapia fueron: mareos, cefaleas, náuseas, astenia, anomalías en la coordinación, vómitos, rash, somnolencia, diplopia, ataxia, temblor, visión borrosa, insomnio, nistagmus, diarrea, linfadenopatía, prurito, sinusitis.

Aproximadamente 10 % de 420 pacientes adultos tratados con lamotrigina como monoterapia en estudios clínicos premarketing discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron rash (4,5 %), cefalea (3,1 %), y astenia (2,4 %).

Tratamiento coadyuvante en pacientes pediátricos con síndrome de Lennox-Gastaut: las reacciones más comúnmente observadas (≥ 5 %) y con mayor incidencia que en el grupo control fueron: infección, rash, vómitos, bronquitis, injuria accidental, fiebre, somnolencia, mareos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, ataxia, temblor, astenia, diplopía y síndrome gripal.

En 339 pacientes de 2-16 años, 4,2 % de los pacientes tratados con lamotrigina y 2,9 % de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente observadas que llevaron a la discontinuación fueron rash para los pacientes tratados con lamotrigina.

Aproximadamente el 11,5 % de 1081 pacientes pediátricos con edades entre 2 a 16 años tratados con lamotrigina como adyuvante en estudios clínicos premarketing discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente observadas que llevaron a la discontinuación fueron rash (4,4 %), reacción agravada (1,7 %), y ataxia (0,6 %).

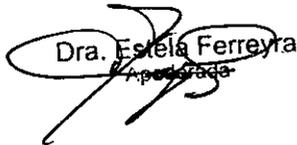
Incidencias en estudios clínicos controlados en pacientes con epilepsia:

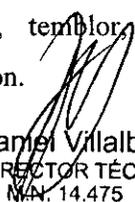
- Incidencia en estudios clínicos en pacientes adultos con epilepsia tratados con lamotrigina como adyuvante: A continuación se describen las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados en pacientes adultos con epilepsia tratados con lamotrigina como adyuvante, observadas con frecuencia ≥ 2 % y superior a placebo:

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, constipación, trastorno dental, anorexia.

Musculoesqueléticos: artralgia.

Nerviosos: mareos, ataxia, somnolencia, incoordinación, insomnio, temblor, depresión, ansiedad, convulsiones, irritabilidad, trastorno del habla, trastorno de la concentración.


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.A. 14.475

5250



Respiratorios: rinitis, faringitis, incremento de la tos.

Dermatológicos: rash, prurito.

Sensoriales: diplopía, visión borrosa, anormalidades de la visión.

Urogenitales: dismenorrea, vaginitis, amenorrea.

Otros: cefalea, síndrome símil gripal, fiebre, dolor abdominal, dolor de cuello, reacción agravada (exacerbación de las convulsiones).

En un estudio paralelo, randomizado, comparando placebo y 300-500 mg de lamotrigina/día, algunas de las reacciones adversas relacionadas con la droga fueron dosis-relacionadas. Estas incluyen: ataxia, visión borrosa, diplopía, mareos, náuseas, vómitos.

El perfil general de reacciones adversas de lamotrigina fue similar entre hombres y mujeres, e independiente de la edad. Sólo en el caso de los reportes de mareos, la diferencia entre hombres y mujeres fue superior al 10 % (16,5 %). Hubo una pequeña diferencia entre mujeres y hombres en la incidencia de discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas.

- Incidencia en estudios clínico en pacientes con convulsiones parciales tratados con lamotrigina como monoterapia:

A continuación se describen las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados en pacientes adultos con crisis convulsivas parciales tratados con lamotrigina como monoterapia luego de la discontinuación del tratamiento concomitante con carbamazepina o fenitoína, observadas con frecuencia ≥ 5 % y superior al grupo control tratado con valproato:

Gastrointestinales: vómitos, dispepsia, náuseas.

Metabólicos y Nutricionales: disminución del peso.

Nerviosos: anormalidades de la coordinación, mareos, ansiedad, insomnio.

Respiratorios: rinitis.

Urogenitales: dismenorrea.

Otros: dolor, infección, dolor de pecho.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia del 2-5 % y superior a placebo en pacientes tratados con lamotrigina, incluyen:

Gastrointestinales: anorexia, sequedad bucal, hemorragia rectal, úlcera péptica.

Metabólicos y Nutricionales: edema periférico.

Nerviosos: amnesia, ataxia, depresión, hiperestesia, incremento de la libido, disminución o incremento de los reflejos, nistagmus, irritabilidad, ideación suicida.

Respiratorios: epistaxis, bronquitis, disnea.

Dermatológicos: dermatitis por contacto, sequedad de la piel, sudoración.

Sensoriales: anormalidades de la visión.

Otros: astenia, fiebre.

- Incidencia en estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos con epilepsia:

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≥ 2 % y superior a placebo, incluyen:

Dra. Estela Ferrero
Abogada

Daniel Willalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Cardiovasculares: hemorragia.

Gastrointestinales: vómitos, diarrea, náuseas, constipación, dispepsia.

Hemáticos y linfáticos: linfadenopatía.

Metabólicos y Nutricionales: edema.

Nerviosos: somnolencia, mareos, ataxia, temblor, labilidad emocional, andar anormal, trastorno del pensamiento, convulsiones, nerviosismo, vértigo.

Respiratorios: faringitis, bronquitis, incremento de la tos, sinusitis, broncoespasmo.

Dermatológicos: rash, eczema, prurito.

Sensoriales: diplopía, visión borrosa, trastorno auditivo, anomalías de la visión.

Urogenitales: infección del tracto urinario.

Otros: infección, fiebre, injuria accidental, dolor abdominal, astenia, síndrome gripal, dolor, edema facial, fotosensibilidad.

- Trastorno bipolar:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas ($\geq 5\%$) en asociación con el uso de lamotrigina como monoterapia (100 a 400 mg/día) en dos estudios clínicos placebo-controlados de 18 meses de duración y cuya incidencia fue superior a placebo, incluyen:

Gastrointestinales: náuseas, constipación, vómitos.

Nerviosismo: insomnio, somnolencia, xerostomía.

Respiratorios: rinitis, exacerbación de la tos, faringitis.

Dermatológicos: rash.

Otros: dolor de espalda, fatiga, dolor abdominal.

Estas reacciones adversas fueron usualmente de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas que se reportaron con una incidencia $\geq 5\%$ y más frecuentemente durante la fase de titulación de la dosis en estos estudios clínicos en pacientes tratados concomitantemente con otras drogas, en comparación con la monoterapia fueron: cefalea (25%), rash (11%), mareos (10%), diarrea (8%), anomalías del sueño (6%), y prurito (6%).

Durante la monoterapia, el 13% de los pacientes tratados con lamotrigina (100 – 400 mg/día), el 16% de los que recibieron placebo, y el 23% de los tratados con litio discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que más comúnmente llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron rash (3%), manía/hipomanía/trastornos mixtos del humor (2%). Aproximadamente 16% de los pacientes tratados con 50 a 500 mg/día de lamotrigina por trastorno bipolar en estudios premarketing discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas, más comúnmente debido a rash (5%) y manía/hipomanía/trastornos mixtos del humor (2%).

El perfil general de reacciones adversas fue similar entre mujeres y hombres, ancianos y no ancianos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ pero igual o más frecuentemente en el grupo placebo incluyen: mareos, manía, cefalea, infección, influenza, dolor, injuria accidental, diarrea, dispepsia.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.V. 14475

A continuación se describen las reacciones adversas observadas con una frecuencia del 1 – 5 % y superior a placebo:

Cardiovasculares: migraña.

Gastrointestinales: flatulencia.

Metabólicos y nutricionales: aumento de peso, edema.

Musculoesqueléticos: artralgia, mialgia.

Nerviosos: amnesia, depresión, agitación, labilidad emocional, dispraxia, trastornos del pensamiento, anomalías del sueño, hipostesia.

Respiratorios: sinusitis.

Urogenitales: frecuencia urinaria.

Otros: fiebre, dolor de cuello.

Reacciones adversas observadas luego de la discontinuación abrupta: en dos estudios clínicos no se observó un incremento de la incidencia, severidad o tipo de reacciones adversas en pacientes con trastorno bipolar luego de la discontinuación abrupta del tratamiento con lamotrigina. En estudios clínicos en pacientes con trastorno bipolar, 2 pacientes experimentaron convulsiones tempranamente luego de la discontinuación del tratamiento con lamotrigina.

Manía/hipomanía/trastornos mixtos del humor: durante estudios clínicos placebo controlados en pacientes con Trastorno Bipolar I, los cuales pasaron del tratamiento con otras medicaciones psicotrópicas a la monoterapia con lamotrigina (100-400 mg/día) y continuaron el tratamiento durante 18 meses, la incidencia de manía/hipomanía/trastornos mixtos del humor fue del 5 % para los pacientes tratados con lamotrigina, 4 % para los tratados con litio y 7 % para los que recibieron placebo.

Reacciones adversas post-comercialización: durante el uso no controlado a nivel mundial, además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos, se han informado las siguientes (sin poderse establecer fehacientemente la relación causal con lamotrigina).

Hematológicos y Linfáticos: agranulocitosis, anemia, linfadenopatía no asociada con desorden de hipersensibilidad.

Gastrointestinales: esofagitis.

Hepatobiliares y Pancreáticos: pancreatitis.

Inmunológicos: reacción símil lupus, vasculitis.

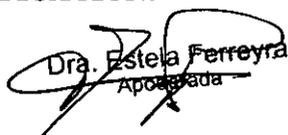
Tracto respiratorio inferior: apnea.

Musculoesqueléticos: se reportó rhabdmiolisis en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad.

Neurológicos: agresión, exacerbación de los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, tics.

Otros: inmunosupresión progresiva.

SOBREDOSIFICACIÓN:


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.W. 14.475

5250



Se han reportado sobredosis que involucran cantidades superiores a 15 g de lamotrigina, alguna de ellas fatales. Los síntomas son: ataxia, nistagmus, incremento de las convulsiones, disminución del nivel de conciencia, coma, retraso de la conducción intraventricular.

Tratamiento: no hay antidotos específicos para lamotrigina. Luego de la sospecha de una sobredosis, se recomienda hospitalización del paciente, medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Si está indicado, se puede inducir la emesis o realizar un lavado gástrico; se deberán tomar las medidas necesarias para proteger la ventilación. Se deberá recordar que la lamotrigina se absorbe rápidamente (véase Farmacocinética). No es seguro que la lamotrigina puede ser removida por hemodiálisis. En 6 pacientes con falla renal, alrededor del 20 % de la cantidad de lamotrigina en el cuerpo fue removida por hemodiálisis durante 4 horas de sesión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (T.E. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

LATRIGIN 5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg: envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos dispersables ranurados.

Comprimidos blancos, redondos, ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C y protegido de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51473

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / ... / ...


Dra. Estela Ferreyra
Apodada 709


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.V. 14475

5250



BALIARDA S.A.

Prospecto para el paciente

LATRIGIN 5/25/50/100/200

LAMOTRIGINA 5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg

Comprimidos dispersables ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene LATRIGIN?

Contiene *lamotrigina*, una sustancia que pertenece al grupo de los medicamentos denominados antiepilépticos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de LATRIGIN?

LATRIGIN está indicado en:

- Epilepsia:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis focales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut: como tratamiento complementario o como DAE (droga antiepiléptica) de inicio.

Niños y adolescentes entre 2 y 12 años

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

- Trastorno Bipolar: tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I para retrasar la aparición de episodios afectivos (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos) en pacientes tratados por episodios afectivos agudos con la terapia estándar.

No se recomienda el uso de LATRIGIN para el tratamiento de la manía aguda, episodio depresivo de tipo bipolar o en los episodios mixtos.

¿En qué casos no debo tomar LATRIGIN?

No debe tomar LATRIGIN:

- Si es alérgico a lamotrigina o a cualquier otro componente del producto (ver "Información adicional").

Dra. Estela Ferreyra
Baliarda

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

- Si es paciente menor de 18 años con trastorno bipolar.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Ud. debe informarle si:

- Le han aparecido erupciones cutáneas serias luego de tomar lamotrigina.
- Padece meningitis aseptica (una inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal cuyos síntomas incluyen: fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez de cuello) luego de tomar lamotrigina.
- Tienen o ha tenido lupus eritematoso sistémico o alguna enfermedad autoinmune.
- Está bajo tratamiento con anticonceptivos orales o con ácido valproico.
- Presenta convulsiones más a menudo o si experimenta crisis convulsivas graves.
- Padece depresión, empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas o experimenta cambios de humor o en el comportamiento.
- Presenta problemas en el riñón o en el hígado.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo, o si planeo quedar embarazada?

Antes de comenzar a tomar LATRIGIN, debe informarle si está embarazada, presume estarlo o si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- Antiepilépticos (como valproato, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, felbamato, oxcarbazepina, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, topiramato o zonisamida).
- Medicamentos para la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión (como risperidona, litio, olanzapina, aripiprazol, bupropion)
- Anticonceptivos hormonales (como etinilestradiol, levonorgestrel)
- Medicamentos para la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH (combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir)
- Rifampicina
- Medicamentos que son sustratos del transportador orgánico 2 (como metformina, vareniclina)
- Medicamentos que inhiben el folato (como pirimetamina, trimetoprima, metotrexato).

¿Qué dosis debo tomar de LATRIGIN y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta de LATRIGIN y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Normalmente, la dosis efectiva de LATRIGIN para adultos y niños mayores de 12 años, está entre 100 mg y 400 mg al día.

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

Dra. Estela Ferreyra
Moderadora

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

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

- su edad
- si está tomando LATRIGIN junto con otros medicamentos
- si tiene algún problema de hígado o de riñón.

¿Si padezco problemas de riñón o hígado, es necesario modificar la dosis?

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis menor a la del esquema arriba descripto.

¿En los pacientes ancianos es necesario modificar la dosis?

Sí, es probable que usted requiera una dosis inicial menor.

¿Cómo debo tomar LATRIGIN?

Los comprimidos pueden tragarse enteros, masticarse o dispersarse en agua o jugo de fruta diluido.

Si los comprimidos son masticados, se puede beber una pequeña cantidad de líquido para ayudar a su deglución. Para dispersar el comprimido, colocarlo en un pequeño volumen de agua o jugo de fruta diluido (al menos suficiente para cubrir el comprimido entero) en un vaso o cuchara. Luego de aproximadamente 1 minuto, cuando los comprimidos están completamente disgregados, agitar y consumir la totalidad del líquido inmediatamente.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de LATRIGIN?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de LATRIGIN?

Si usted olvidó tomar una dosis tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de LATRIGIN mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de LATRIGIN, consulte a su médico.

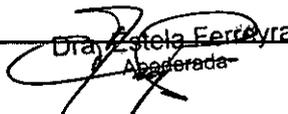
En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con LATRIGIN?

LATRIGIN puede enlentecer sus pensamientos y habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta LATRIGIN.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con LATRIGIN?

Como todos los medicamentos LATRIGIN puede causar efectos indeseables en algunos pacientes. Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con lamotrigina incluyen: mareo, ataxia, somnolencia, cefalea, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómitos, rash cutáneo, trastornos de la coordinación, dispepsia, rinitis, ansiedad, dolor, disminución de peso, dolor de pecho, dismenorrea, insomnio, nistagmus, diarrea, linfadenopatía (aumento del tamaño de los ganglios), prurito, sinusitis, infecciones, astenia, síndrome gripal, boca seca, exacerbación de la tos, faringitis, influenza.


Dra. Estela Ferré
Abogada


Daniel Vilalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.A. 14.475

5250



Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

- **¿Puede presentarse algún otro efecto serio?**

Sí, pueden presentarse reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar la vida, las cuales pueden conducir a problemas más graves si no se tratan. Estas reacciones pueden incluir síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema y rash asociado con un número variable de las siguientes manifestaciones: fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hinchazón facial, anormalidades hematológicas y hepáticas.

¿Cómo debo conservar LATRIGIN?

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

No utilice LATRIGIN después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 5 mg contiene:

Lamotrigina 5,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, silicato de aluminio y magnesio, povidona, almidón glicolato sódico, sacarina sódica, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 25 mg contiene:

Lamotrigina 25,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 50 mg contiene:

Lamotrigina 50,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 100 mg contiene:

Lamotrigina 100,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido dispersable ranurado de LATRIGIN 200 mg contiene:

Lamotrigina 200,0 mg

Excipientes: carbonato de calcio, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase y aspecto del producto:

Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos dispersables ranurados.

Comprimidos blancos, redondos, ranurados.


Dra. Estela Ferreyra
Aprobada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

5 2 5 0



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

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de LATRIGIN en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51473

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión.../.../...


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475