



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 5807

BUENOS AIRES, 31 MAY 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002097-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DAFEX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg; aprobada por Certificado Nº 50.618.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 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



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 5807

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y 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 DAFEX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, LAMOTRIGINA 5 mg - 25 mg - 50 mg - 100 mg - 200 mg; aprobada por Certificado N° 50.618 y Disposición N° 0356/03 propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 264 a 341, para los prospectos y de fojas 342 a 368, para la información para el paciente.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 5807

ARTICULO 2º. - Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0356/03, la información para el paciente autorizada por las fojas 342 a 350, de las aprobadas en el Artículo anterior, las que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0356/03 los prospectos autorizados por las fojas 264 a 289, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º. - 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 50.618 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - 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 Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN Nº **5807**

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archivese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002097-17-4

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

5807

Dr. ROBERTO LUIS
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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° **5807**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.618 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0356/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013238-02-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5895/11 (prospectos).- Información para el paciente:-----	Prospectos de fs. 264 a 341, corresponde desglosar de fs. 264 a 289. Información para el paciente de fs. 342 a 368, corresponde desglosar de fs. 342 a 350.-



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 50.618 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **31 MAY 2017**

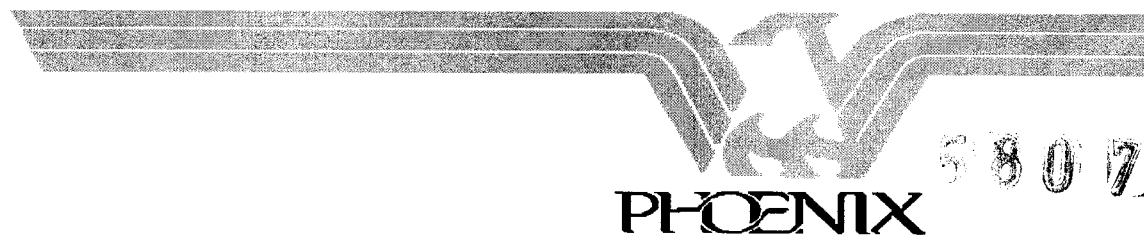
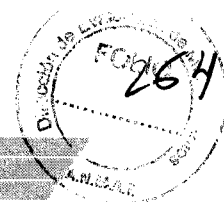
Expediente N° 1-0047-0000-002097-17-4

DISPOSICIÓN N°

5807

Jfs

Dr. ROBERTO MADRUGA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PHOENIX

31 MAY 2017

PROYECTO DE PROSPECTO

**DAFEX
LAMOTRIGINA**
Comprimidos dispersables

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido dispersable de **DAFEX 5 mg** contiene:
Lamotrigina 5,00 mg.

Excipientes: carbonato de calcio 72,00 mg, hidroxipropilcelulosa 10,00 mg, silicato aluminico magnésico 5,00 mg, glicolato sódico de almidón 3,00 mg, povidona K30 2,5 mg, sacarina sódica 1,00 mg, saborizante de Grosella 502.009/AP0551 1,00 mg, estearato de magnesio 1,00 mg.

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

Excipientes: carbonato de calcio 23,750 mg, hidroxipropilcelulosa baja sustitución 6,250 mg, silicato aluminico magnésico 3,00 mg, glicolato sódico de almidón 2,5 mg, povidona K30 0,75 mg, sacarina sódica 0,625 mg, saborizante de Grosella 502.009/AP0551 0,625 mg, estearato de magnesio 0,625 mg.

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

Excipientes: carbonato de calcio 47,5 mg, hidroxipropilcelulosa baja sustitución 12,5 mg, silicato aluminico magnésico 6,00 mg, glicolato sódico de almidón 5,00 mg, povidona K30 1,50 mg, sacarina sódica 1,25 mg, saborizante de Grosella 502.009/AP0551 1,25 mg, estearato de magnesio 1,25 mg.

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

Excipientes: carbonato de calcio 95,00 mg, hidroxipropilcelulosa baja sustitución 25,00 mg, silicato aluminico magnésico 12,00 mg, glicolato sódico de almidón 10,00 mg, povidona K30 3,00 mg, sacarina sódica 2,5 mg, saborizante de Grosella 502.009/AP0551 2,5 mg, estearato de magnesio 2,5 mg.

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

Excipientes: carbonato de calcio 190,00 mg, hidroxipropilcelulosa baja sustitución 50,00 mg, silicato aluminico magnésico 24,00 mg, glicolato sódico de almidón 20,00 mg, povidona K30 6,00 mg, sacarina sódica 5,00 mg, saborizante de Grosella 502.009/AP0551 5,00 mg, estearato de magnesio 5,00 mg.

Acción terapéutica

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AX09).

Indicaciones

Epilepsia

Adultos y adolescentes \geq 13 años de edad

- Monoterapia o terapia coadyuvante en el tratamiento de convulsiones parciales y generalizadas incluyendo convulsiones tónico-clónicas.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



- Convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Dafex se indica como terapia coadyuvante pero puede ser la droga antiepiléptica (DAE) inicial para comenzar en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Niños y adolescentes de 2 a 12 años de edad

- Terapia coadyuvante en el tratamiento de convulsiones parciales y generalizadas, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.
- Monoterapia de las convulsiones de ausencia típicas.

Trastorno Bipolar

Adultos \geq 18 años de edad

- Prevención de los episodios depresivos en pacientes con Trastorno Bipolar I quienes experimentan predominantemente episodios depresivos (Ver *Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*).

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

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que lamotrigina es un bloqueante de los canales de sodio dependientes del voltaje. Esto inhibe las descargas repetitivas continuas de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (el neurotransmisor que juega un papel principal en la generación de convulsiones epilépticas). Es probable que estos efectos contribuyan a las propiedades anticonvulsivas de lamotrigina.

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

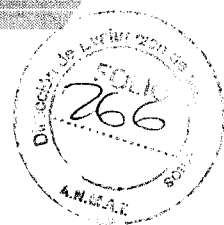
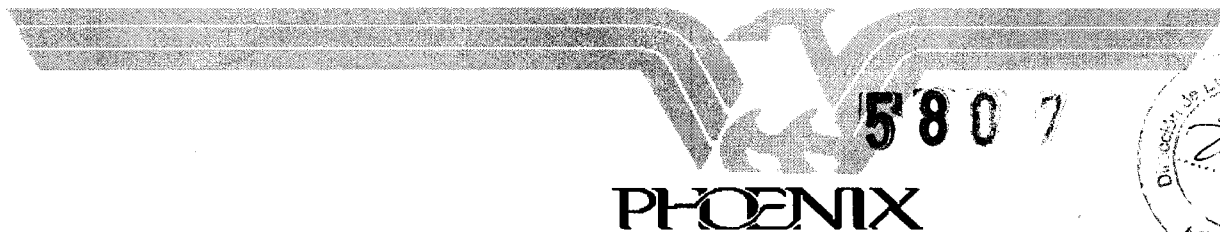
Efectos farmacodinámicos

En las pruebas diseñadas para evaluar los efectos de productos medicinales en el Sistema Nervioso Central (SNC), los resultados obtenidos usando dosis de 240 mg de lamotrigina, administrados a voluntarios sanos, no difirieron del placebo, mientras que 1.000 mg de fenitoína y 10 mg de diazepam cada uno alteró significativamente la coordinación motora visual fina y los movimientos oculares, incrementó la oscilación corporal y produjo efectos sedativos subjetivos.

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

Eficacia y seguridad clínica en niños de 1 a 24 meses de edad

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de la terapia coadyuvante en pacientes de 1 a 24 meses de edad con convulsiones parciales en niños de 1 a 24 meses de edad en un pequeño estudio de discontinuación, doble ciego, controlado por placebo. El tratamiento fue iniciado en 177 sujetos, con un esquema de titulación similar al de niños de 2 a 12 años de edad. La dosis más baja disponible de lamotrigina es de 2 mg, por lo tanto el esquema estándar de dosis fue adaptado en algunos casos durante la fase de titulación (por ejemplo, mediante la administración de un comprimido de 2 mg en días alternos, cuando la dosis calculada fue menor que 2 mg). Los niveles séricos fueron medidos al final de la semana 2 de titulación y la dosis tanto reducida o no incrementada si la concentración excedió 0,41 mg/ml, la concentración esperada en adultos a este punto de tiempo. Se requirieron reducciones de la dosis de hasta un 90% en algunos pacientes al final de la semana 2. Treinta y ocho respondedores (>40% de disminución en la frecuencia de las convulsiones) fueron randomizados a



placebo o continuación de lamotrigina. La proporción de sujetos con fracaso de tratamiento fue del 84% (16/19 sujetos) en el grupo placebo y 58% (11/19 sujetos) en el grupo lamotrigina. La diferencia no fue estadísticamente significativa: 26,3%, IC95% -2,6% <-> 50,2%, p=0,07.

Un total de 256 sujetos entre 1 a 24 meses de edad han sido expuestos a lamotrigina en un rango de dosis de 1 a 15 mg/kg/día por hasta 72 semanas. El perfil de seguridad de lamotrigina en niños de 1 mes a 2 años de edad fue similar al de niños mayores excepto que se reportaron empeoramientos clínicamente significativos de convulsiones ($\geq 50\%$) con mayor frecuencia en niños menores a 2 años de edad (26%) en comparación a niños mayores (14%).

Eficacia y seguridad clínica en el síndrome de Lennox-Gastaut

No hay datos para la monoterapia en convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

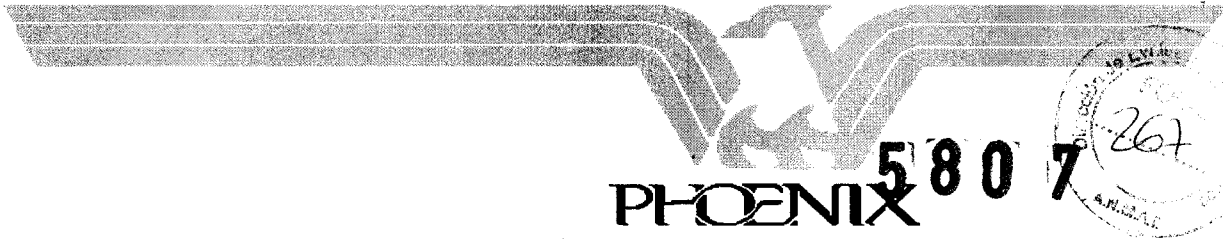
Eficacia clínica en la prevención de los episodios de estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar
La eficacia de lamotrigina en la prevención de los episodios de estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar I ha sido evaluada en dos estudios.

El estudio SCAB2003 fue una evaluación multicéntrica, doble ciego, doble simulación, controlado por placebo y litio, randomizado a dosis fija para la prevención a largo plazo de recaídas y recurrencia de depresión y/o manía en pacientes con trastorno bipolar I quienes hubieran experimentado recientemente o estuvieran experimentando episodios de depresión mayor. Una vez estabilizados utilizando lamotrigina en monoterapia o terapia coadyuvante, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a 1 de los 5 grupos de tratamiento: lamotrigina (50, 200, 400 mg/día), litio (niveles séricos de 0,8 a 1,1 mMol/l) o placebo durante un máximo de 76 semanas (18 meses). El criterio de valoración primario fue "Tiempo hasta la intervención debido a un episodio de estado de ánimo (TIME, del inglés Time to Intervention for a Mood Episode)", donde las intervenciones fueron farmacoterapia adicional o terapia electroconvulsiva (TEC). El estudio SCAB2006 tuvo un diseño similar al estudio SCAB2003, pero se diferenció del estudio SCAB2003 en la evaluación de una dosis flexible de lamotrigina (100 a 400 mg/día) y la inclusión de pacientes con trastorno bipolar I que hubieran experimentado recientemente o estuvieran experimentando un episodio de manía. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los resultados de los estudios de investigación de la eficacia de lamotrigina en la prevención de episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar I.

Proporción de pacientes libres de eventos en la semana 76						
	Estudio SCAB2003 Bipolar I			Estudio SCAB2006 Bipolar I		
Criterio de inclusión	Episodio de depresión mayor			Episodio de manía mayor		
	Lamotrigina	Litio	Placebo	Lamotrigina	Litio	Placebo
Libre de intervención	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valor p prueba de rango logarítmico	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Libre de depresión	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valor p prueba de rango logarítmico	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Libre de manía	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valor p prueba de	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

[Handwritten signature]
 Fern. Noelia Claudia Vizzi
 -Directora Técnica / M.P. 19992
 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 AFODERADA



rango logarítmico							
-------------------	--	--	--	--	--	--	--

En un análisis de soporte del tiempo al primer episodio depresivo y el tiempo al primer episodio maniaco/hipomaniaco o mixto, los pacientes tratados con lamotrigina tuvieron tiempos significativamente mayores al primer episodio depresivo que pacientes tratados con placebo, y la diferencia de tratamiento con respecto al tiempo a los episodios maniaco/hipomaniaco o mixto no fue estadísticamente significativa.

La eficacia de lamotrigina en combinación con estabilizantes del estado de ánimo no ha sido adecuadamente estudiada.

Niños (10-12 años de edad) y adolescentes (13-17 años de edad)

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego de discontinuación, se evaluó la eficacia y seguridad de lamotrigina de liberación inmediata como terapia coadyuvante de mantenimiento para retrasar episodios de estado de ánimo en pacientes masculinos y femeninos tanto niños como adolescentes (10-17 años de edad) que han sido diagnosticados con trastorno bipolar I y que habían remitido o mejorado de un episodio bipolar durante el tratamiento con lamotrigina en combinación con antipsicóticos concomitantes u otros fármacos estabilizadores del ánimo. Los resultados del análisis primario de eficacia (tiempo de ocurrencia de un evento bipolar - TOBE, del inglés Time to Occurrence of a Bipolar Event) no alcanzaron una significancia estadística ($p=0,0717$), y en consecuencia la eficacia no fue demostrada. Adicionalmente, los resultados de seguridad demostraron un incremento en los reportes de comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con lamotrigina: 5% (4 pacientes) en el grupo de lamotrigina comparados con 0 en el grupo de placebo (Ver *Posología y modo de administración*).

Estudio del efecto de lamotrigina sobre la conducción cardíaca

Un estudio con voluntarios adultos sanos evaluó el efecto de dosis repetidas de lamotrigina (hasta 400 mg/día) sobre la conducción cardíaca, según la evaluación de ECG de 12 derivaciones. No hubo efecto clínicamente significativo de lamotrigina sobre el intervalo QT comparado con placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

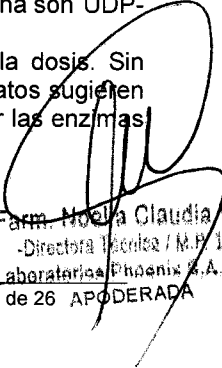
Lamotrigina se absorbe rápida y completamente en el intestino con un metabolismo de primer paso no significativo. La concentración plasmática máxima ocurre aproximadamente 2,5 horas luego de la administración oral de lamotrigina. El tiempo hasta la concentración máxima se retrasa ligeramente luego de las comidas, pero no afecta el grado de absorción. Hay una variación inter-individual considerable en las concentraciones máximas en el estado estacionario, pero dentro de un individuo las concentraciones raramente varían.

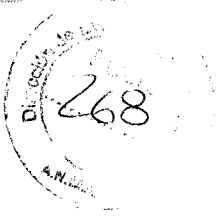
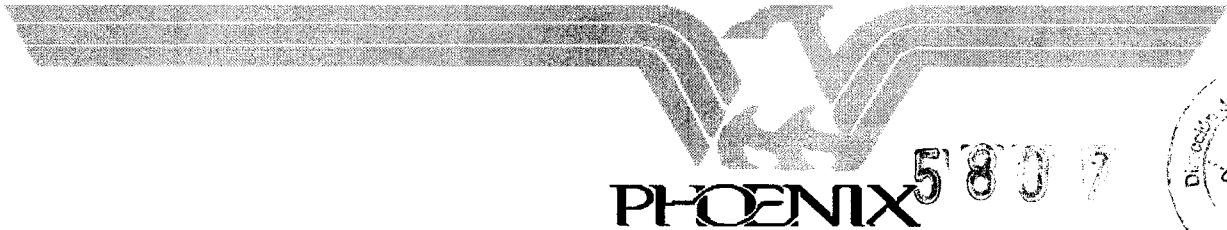
Distribución

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

Metabolismo:

Las enzimas que han sido identificadas como responsables del metabolismo de lamotrigina son UDP-glucuronil transferasas. Lamotrigina induce su propio metabolismo en cantidades moderadas dependiendo de la dosis. Sin embargo, no hay evidencia que lamotrigina afecte la farmacocinética de otras DAE y los datos sugieren que es improbable que ocurran interacciones entre lamotrigina y drogas metabolizadas por las enzimas citocromo P450.


Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.



Eliminación

El clearance aparente plasmático en sujetos sanos es aproximadamente de 30 ml/min. El clearance de lamotrigina es principalmente por metabolismo con subsecuente eliminación en la orina como material glucurónido-conjugado. Aproximadamente, sólo un 2% de ese material se excreta en las heces. Menos del 10% se excreta en orina en forma inalterada. La vida media y el clearance son independientes de la dosis. La vida media plasmática aparente en sujetos sanos se estima en 33 horas aproximadamente (rango de 14 a 103 horas). En un estudio en pacientes con síndrome de Gilbert, el clearance medio aparente fue reducido en un 32% en comparación con los controles normales, pero los valores están dentro del rango de la población general.

La vida media de lamotrigina se ve muy afectada por la medicación concomitante. La vida media promedio disminuye aproximadamente 14 horas cuando se administra con drogas inductoras de la glucuronidación tales como carbamazepina y fenitoína y aumenta hasta una media de aproximadamente 70 horas cuando es coadministrada únicamente con valproato (Ver *Posología y modo de administración*).

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Niños

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

Niños de 2 a 26 meses de edad

En 143 pacientes pediátricos de 2 a 26 meses de edad, con un peso de 3 a 16 kg, el clearance fue reducido en comparación con niños mayores con el mismo peso corporal, recibiendo dosis orales similares por kilogramo de peso a los niños mayores a 2 años de edad. La vida media promedio fue estimada en 23 horas en infantes menores a 26 meses de edad con terapia de inducción enzimática, 136 horas cuando se les coadministró valproato y 38 horas en pacientes tratados sin inductores/inhibidores de enzimas. La variabilidad interindividual para el clearance oral fue alta en el grupo de pacientes pediátricos de 2 a 26 meses (47%). La predicción de los niveles de concentración sérica en niños de 2 a 26 meses fue en general en el mismo rango que los niños mayores, aunque es posible que se observen niveles mayores de $C_{m\acute{a}x}$ en algunos niños con peso corporal menor a 10 kg.

Personas de edad avanzada

Los resultados farmacocinéticos del análisis de una población constituida por pacientes epilépticos, jóvenes y de edad avanzada, incluidos en los mismos estudios clínicos, indicaron que el clearance de lamotrigina no cambió de forma clínicamente relevante. Luego de la administración de dosis únicas, el clearance aparente disminuyó en un 12%, de 35 ml/min a los 20 años de edad a 31 ml/min a los 70 años de edad. La disminución luego de 48 semanas de tratamiento fue del 10%, de 41 a 37 ml/min entre los grupos de jóvenes y de edad avanzada. Además, la farmacocinética de lamotrigina fue estudiada en 12 personas de edad avanzada sanas luego de administrarle una dosis única de 150 mg. El clearance medio en personas de edad avanzada (0,39 ml/min/kg) está dentro del rango de los valores promedio de clearance (0,31 a 0,65 ml/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos jóvenes luego de dosis únicas de 30 a 450 mg.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.F. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



Insuficiencia renal

Se administró una dosis única de 100 mg de lamotrigina a 12 voluntarios con insuficiencia renal crónica, y a otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis. Los clearance medios fueron 0,42 ml/min/kg (insuficiencia renal crónica), 0,33 ml/min/kg (entre hemodiálisis) y 1,57 ml/min/kg (durante la hemodiálisis) comparado con 0,58 ml/min/kg en voluntarios sanos. Las vidas medias plasmáticas promedio fueron 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 57,4 horas (entre hemodiálisis) y 13,0 horas (durante la hemodiálisis), comparado con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio, aproximadamente un 20% (rango = 5,6 a 35,1) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminada durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis. Para esta población de pacientes, las dosis iniciales de lamotrigina deben basarse en las medicaciones concomitantes que recibe el paciente; dosis de mantenimiento reducidas pueden ser efectivas para pacientes con insuficiencia renal funcional significativa (Ver *Posología y modo de administración y advertencias y precauciones*).

Insuficiencia hepática

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético utilizando dosis única, en 24 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como control. La mediana del clearance aparente de lamotrigina fue 0,31; 0,24 ó 0,10 ml/min/kg en pacientes con Grado A, B o C (Clasificación Child-Pugh) de insuficiencia hepática, respectivamente, comparado con 0,34 ml/min/kg en los controles sanos. Las dosis iniciales, incrementos de dosis y las dosis de mantenimiento deben ser generalmente reducidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Ver *posología y modo de administración*).

Posología y modo de administración

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

Si la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo para el tratamiento de niños con epilepsia o pacientes con insuficiencia hepática) no equivale a comprimidos enteros, deberá ser administrada la dosis igual al menor número de comprimidos enteros.

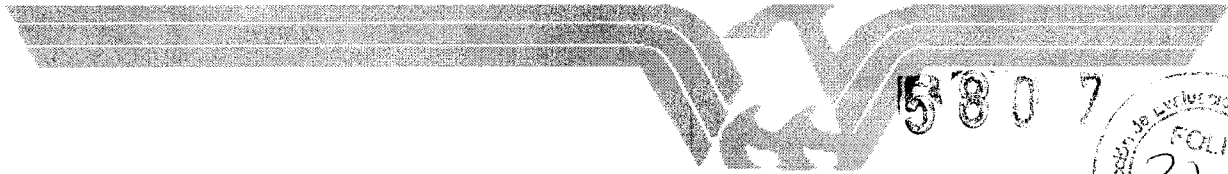
Reinicio del tratamiento

Cuando se reinicie el tratamiento con Dafex en pacientes que hayan discontinuado el tratamiento con Dafex por cualquier motivo, los médicos deben evaluar la necesidad de titular la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, ya que el riesgo de erupción cutánea seria está asociado con dosis iniciales elevadas y con exceder la titulación recomendada de dosis para lamotrigina (Ver *advertencias y precauciones*). Cuanto mayor es el intervalo de tiempo desde la dosis previa, mayor consideración deberá tenerse a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de lamotrigina excede 5 vidas medias (Ver *Propiedades farmacocinéticas*), generalmente Dafex debe titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo al esquema apropiado. Se recomienda que Dafex no sea reiniciado en pacientes que hayan discontinuado debido a erupciones cutáneas asociadas con un tratamiento previo con lamotrigina, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo.

Epilepsia

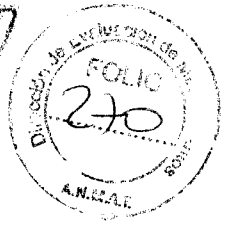
La titulación de dosis recomendada y las dosis de mantenimiento para adultos y adolescentes ≥ 13 años de edad (Tabla 2) y para niños y adolescentes de 2 a 12 años de edad (Tabla 3) se proveen abajo. Debido al riesgo de erupción cutánea, la dosis inicial y la titulación de dosis subsecuente no deben excederse (Ver *advertencias y precauciones*).

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



PHOENIX

5807



Cuando se retiran drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes o se adicionan otras DAEs/medicamentos a regimenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se deberá considerar el efecto que éstas pueden tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (Ver *Interacciones*).

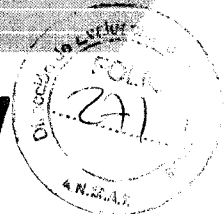
Tabla 2. Adultos y adolescentes ≥ 13 años de edad – régimen de tratamiento recomendado en epilepsia.

Régimen de Tratamiento		Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis usual de mantenimiento
Monoterapia	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 - 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 50 - 100 mg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.	
	Terapia adyuvante CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina – Ver <i>Interacciones</i>)			
Este régimen de dosis debe ser usado con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante.		12,5 mg/día (25 mg administrados en días alternados)	25 mg/día (una vez al día)	100 - 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 25 - 50 mg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
Terapia de adición SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver <i>Interacciones</i>)				
Este régimen de dosificación debería ser usado sin valproato pero con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona Rifampicina Lopinavir/ritonavir		50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 - 400 mg/día (divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 100 mg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han requerido 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia de adición SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver <i>Interacciones</i>)				

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 16992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.



5807
PHOENIX



Este régimen de dosificación debe ser utilizado con otros medicamentos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de la lamotrigina.	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 - 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 50 - 100 mg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
En pacientes que toman medicamentos donde se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (Ver <i>Interacciones</i>), debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para el uso concurrente de lamotrigina con valproato.			

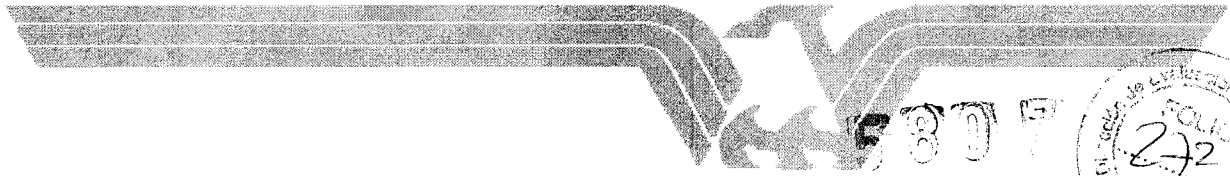
Tabla 3:

Niños y adolescentes de 2 a 12 años de edad – régimen de tratamiento recomendado en epilepsia (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

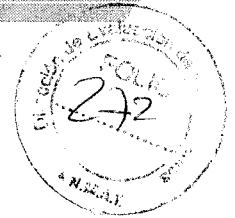
Régimen de Tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis usual de mantenimiento
Monoterapia de crisis de ausencia típicas	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1 - 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
Terapia de adición CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina – Ver <i>Interacciones</i>)			
Este régimen de dosis debe ser usado con valproato independientemente de cualquier medicación concomitante.	0,15 mg/kg/día* (una vez al día)	0,3 mg/kg/día (una vez al día)	1 - 5 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 0,3 mg/kg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio **PRODERADA** A.I.C.F.

APODERADA



PHOENIX



Terapia de adición SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones)			
Este régimen de dosificación debería ser usado sin valproato pero con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona Rifampicina Lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	5 - 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 1,2 mg/kg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima, con una dosis máxima de mantenimiento 400 mg/día.
Terapia de adición SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones)			
Este régimen de dosificación debe ser utilizado con otros medicamentos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina.	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1-10 mg/kg (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser incrementadas en un máximo de 0,6 mg/kg cada una a dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
En pacientes que toman medicamentos donde se desconoce la interacción farmacocinética con DAFEX (Ver <i>Interacciones</i>), debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para el uso concurrente de DAFEX con valproato.			
*Si la dosis diaria calculada en pacientes tomando valproato es 1 mg o más pero menos que 2 mg, entonces debería administrarse lamotrigina 2 mg comprimidos dispersables en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes tomando valproato es menor a 1 mg no debería administrarse lamotrigina.			

Para asegurar que se mantiene la dosis terapéutica, debe monitorearse el peso del niño y la dosis debe ser revisada a medida que se producen cambios en el peso. Es probable que pacientes de 2 a 6 años de edad requieran la dosis de mantenimiento más alta del rango recomendado.

Si se logra el control de la epilepsia con tratamiento coadyuvante, las DAEs concomitantes pueden ser retiradas y los pacientes continuar en monoterapia con Dafex.

Niños menores de 2 años

Hay datos limitados de eficacia y seguridad de lamotrigina para terapia coadyuvante de crisis parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad (Ver *Advertencias y precauciones*). No hay datos en niños menores de 1 mes de edad. Por lo tanto, Dafex no está recomendado para su administración en niños

Farm. Noelia Claudia Yizzi
Diciembre 2008 / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



menores de 2 años de edad. En el caso que, en base a la necesidad clínica, se tome de todos modos la decisión de tratar (ver *Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y Advertencias y precauciones*).

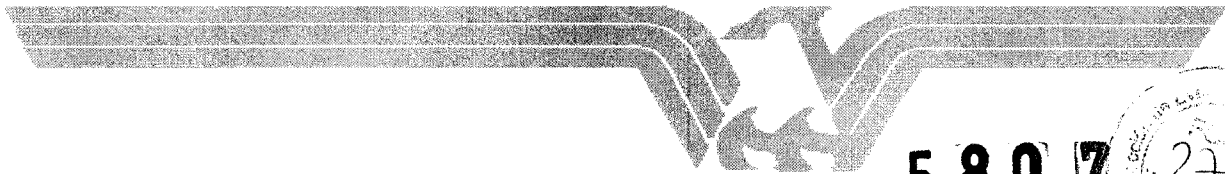
Trastorno Bipolar

La titulación de dosis recomendada y las dosis de mantenimiento para adultos ≥ 18 años de edad se proveen en las tablas a continuación. El régimen de transición involucra el aumento de la dosis de lamotrigina hasta la dosis de mantenimiento en más de seis semanas (Ver Tabla 4), después de las cuales otras drogas psicotrópicas y/o antiepilépticas pueden ser retiradas, si fuera la indicación clínica (Ver Tabla 5). Los ajustes de dosis luego de la adición de otros medicamentos psicotrópicos y/o DAEs se proveen también a continuación (Ver Tabla 6). Debido al riesgo de erupción cutánea, la dosis inicial y la titulación de dosis subsecuente no deben excederse (Ver *Advertencias y precauciones*).

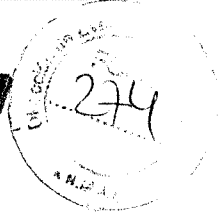
Tabla 4. Adultos ≥ 18 años de edad – titulación de dosis recomendada hasta la estabilización de dosis de mantenimiento total diaria en el tratamiento del trastorno bipolar.

Régimen de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Semana 5	Dosis de estabilización objetivo (Semana 6)*
Monoterapia con lamotrigina O terapia coadyuvante SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver <i>Interacciones</i>)				
Este régimen de dosificación debe ser usado con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina.	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	200 mg/día – dosis usual objetivo para una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Dosis en el rango 100 – 400 mg/día se utilizaron en estudios clínicos
Terapia coadyuvante CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina – ver <i>Interacciones</i>)				
Este régimen de dosificación debe ser usado con valproato independientemente de cualquier medicación concomitante.	12,5 mg/día (administrados como 25 mg en días alternados)	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día – dosis usual objetivo para una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Se puede usar una dosis máxima de 200 mg/día dependiendo de la respuesta clínica.
Terapia coadyuvante SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver <i>Interacciones</i>)				
Este régimen de dosificación debería ser usado sin valproato pero con: Fenitoína Carbamazepina	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 mg/día (divididos en dos dosis)	300 mg/día en la semana 6, si es necesario puede ser incrementada a una dosis usual objetivo de

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



5807



Fenobarbitona Primidona Rifampicina Lopinavir/ritonavir				400 mg/día en la semana 7, para alcanzar la respuesta óptima (divididos en dos dosis).
--	--	--	--	---

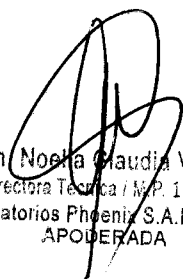
En pacientes que toman medicamentos donde se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (Ver *Interacciones*), debe usarse el régimen de titulación de la dosis recomendado para el uso concurrente de lamotrigina con valproato.

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

5. Tabla 5: Adultos ≥ 18 años de edad – dosis diaria total de mantenimiento de la estabilización luego de la discontinuación de medicamentos concomitantes en el tratamiento del trastorno bipolar.

Una vez que se alcanzó la dosis diaria objetivo de mantenimiento de la estabilización, pueden discontinuarse otros medicamentos concomitantes como se indica a continuación.

Régimen de tratamiento	Dosis de estabilización actual de lamotrigina (previo a la discontinuación)	Semana 1 (comienzo de la discontinuación)	Semana 2	Semana 3 en adelante*
Discontinuación de valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina – ver <i>Interacciones</i>), dependiendo de la dosis original de lamotrigina				
Cuando se discontinúa valproato, duplicar la dosis de estabilización, no excediendo un incremento de más de 100 mg/semana.	100 mg/día	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)
Discontinuación de inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>), dependiendo de la dosis original de lamotrigina				


 Farm. Noelia Claudia Vizzi
 -Directora Técnica / M.P. 19992
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 APODERADA



Este régimen de dosificación debería ser usado cuando se discontinúan: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona 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

Discontinuación de medicamentos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)

Este régimen de dosificación debería ser usado cuando se discontinúan otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina.	Mantener la dosis objetivo alcanzada en la titulación de la dosis (200 mg/día; divididos en dos dosis) (rango de dosis 100 - 400 mg/día)
---	---

En pacientes que toman medicamentos donde se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (Ver *Interacciones*), el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina es inicialmente mantener la dosis actual y ajustar el tratamiento con lamotrigina en base a la respuesta clínica.

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

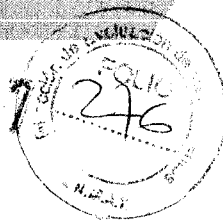
Tabla 6. Adultos ≥ 18 años de edad – ajustes de dosis diaria de lamotrigina luego de la incorporación de otros medicamentos en el tratamiento del trastorno bipolar.

No hay experiencia clínica en el ajuste de dosis diaria de lamotrigina luego de la incorporación de otros medicamentos. Sin embargo, en base a estudios de interacción con otros medicamentos, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

Régimen de tratamiento	Dosis de estabilización actual de lamotrigina (previo a la incorporación)	Semana 1 (inicio de la incorporación)	Semana 2	Semana 3 en adelante
Incorporación de valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina - ver <i>Interacciones</i>), dependiendo de la dosis original de lamotrigina				

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992

5807
PHOENIX



Este régimen de dosificación debería usarse cuando se incorpora valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante	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)

Incorporación de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato (ver Interacciones), dependiendo de la dosis original de lamotrigina

Este régimen de dosificación debería ser usado cuando se incorporan sin valproato: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona 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

Incorporación de medicamentos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)

Este régimen de dosificación debería ser usado cuando se incorporan otros medicamentos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina.	Mantener la dosis objetivo alcanzada en la titulación de la dosis (200 mg/día; rango de dosis 100 - 400 mg/día)
---	---

En pacientes que toman medicamentos donde se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (Ver *Interacciones*), debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para la administración concomitante de lamotrigina con valproato.

Discontinuación de Dafex en pacientes con Trastorno Bipolar

En estudios clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o naturaleza de reacciones adversas luego de la interrupción abrupta de lamotrigina versus placebo. Por lo tanto, el tratamiento con Dafex puede discontinuarse sin una reducción gradual de la dosis.

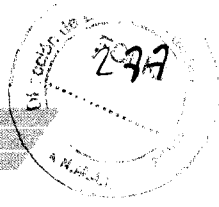
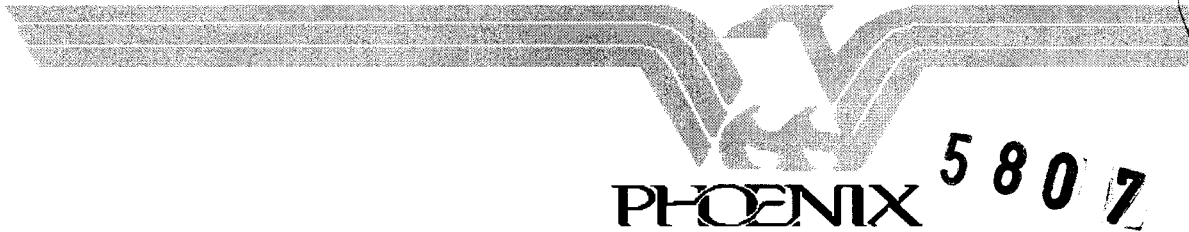
Niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

Dafex no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a que un estudio de discontinuación aleatorizada demostró ausencia de eficacia significativa y un incremento en los reportes de comportamiento suicida (Ver *Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas*).

Recomendaciones generales de dosificación de Dafex en poblaciones especiales de pacientes

Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

El uso de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta el clearance de lamotrigina en aproximadamente dos veces, resultando en niveles disminuidos de lamotrigina. Luego de



la titulación, pueden ser necesarias dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta dos veces) para alcanzar la respuesta terapéutica máxima. Durante la semana libre de píldora, se ha observado un incremento de los niveles de lamotrigina en dos veces. No se pueden excluir las reacciones adversas relacionadas con la dosis. Por lo tanto, se debe considerar el uso de anticonceptivos sin semana libre de píldora, como primera línea de tratamiento (por ejemplo, anticonceptivos hormonales continuos o métodos no hormonales; ver *Advertencias y precauciones e Interacciones*).

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

La dosis de mantenimiento de lamotrigina necesitará en la mayoría de los casos incrementarse hasta dos veces (Ver *Advertencias Y Precauciones e Interacciones*). Se recomienda que desde el momento en que se inicia el anticonceptivo hormonal, la dosis de lamotrigina sea incrementada en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo a la respuesta clínica individual. Los aumentos de dosis no deben exceder estos valores, a menos que la respuesta clínica respalde un incremento mayor. Debe considerarse la medición de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después del inicio de los anticonceptivos hormonales, como confirmación que la concentración basal de lamotrigina está siendo mantenida. Si es necesario, deberá adaptarse la dosis. En mujeres que tomen anticonceptivos hormonales que incluyan una semana de tratamiento inactivo (semana libre de píldora), debe realizarse un monitoreo del nivel sérico de lamotrigina durante la semana 3 del tratamiento activo, es decir, en los días 15 a 21 del ciclo de píldora. Por lo tanto, se debe considerar el uso de anticonceptivos sin semana libre de píldora, como primera línea de tratamiento (por ejemplo, anticonceptivos hormonales continuos o métodos no hormonales; ver *Advertencias y precauciones e Interacciones*).

Interrupción del uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que toman dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina

La dosis de mantenimiento con lamotrigina necesitará en la mayoría de los casos reducirse hasta un 50% (Ver *Advertencias y precauciones e Interacciones*). Se recomienda la disminución gradual de la dosis diaria de lamotrigina en 50-100 mg/día cada semana (a una tasa que no exceda el 25% de la dosis diaria total por semana) en un período de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa. Debe considerarse la medición de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después de la discontinuación de los anticonceptivos hormonales, como confirmación que la concentración basal de lamotrigina está siendo mantenida. En mujeres que deseen interrumpir los anticonceptivos hormonales que incluyan una semana de tratamiento inactivo (semana libre de píldora), debe realizarse un monitoreo del nivel sérico de lamotrigina durante la semana 3 del tratamiento activo, es decir, en los días 15 a 21 del ciclo de píldora. Las muestras para la evaluación de los niveles de lamotrigina luego de la suspensión permanente de la píldora anticonceptiva no deben ser recolectadas durante la primera semana luego de la discontinuación de la píldora.

Inicio de lamotrigina en pacientes que estén tomando anticonceptivos hormonales

La titulación de la dosis debe seguir la recomendación normal de dosis descritas en las tablas.

Inicio y cese de los anticonceptivos hormonales en pacientes que estén tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y estén tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina

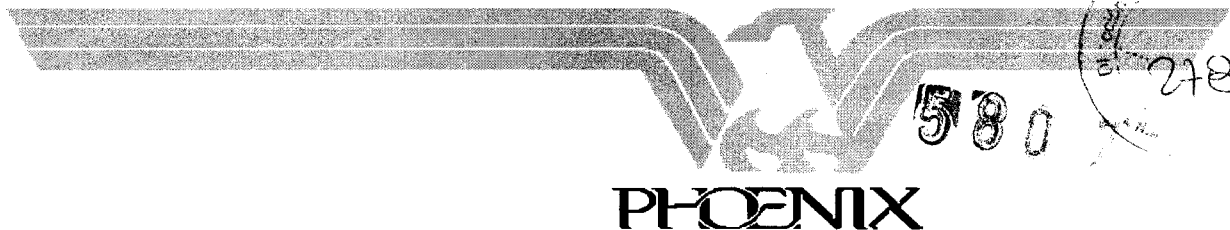
No es necesario realizar ajustes de la dosis de mantenimiento de lamotrigina recomendada.

Uso con atazanavir/ritonavir

No son necesarios ajustes en la titulación de dosis de lamotrigina cuando se incorpora a un tratamiento existente con atazanavir/ritonavir.

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

Farm. Noche Claudio Vizzi
- Dirección Técnica / N.º 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



lamotrigina en plasma antes y durante 2 semanas después de iniciar o discontinuar atazanavir/ritonavir, con el fin de ver si es necesario un ajuste de dosis de lamotrigina (Ver *Interacciones*).

Uso con lopinavir/ritonavir

No son necesarios ajustes en la titulación de dosis recomendada de lamotrigina cuando lamotrigina se adiciona a un tratamiento existente con lopinavir/ritonavir.

En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y no están tomando inductores de la glucuronidación, puede ser necesario que la dosis de lamotrigina se incremente si se adiciona lopinavir/ritonavir, o que se reduzca si se discontinúa lopinavir/ritonavir. Se debe monitorear lamotrigina en plasma antes y durante 2 semanas después de iniciar o discontinuar lopinavir/ritonavir, con el fin de ver si es necesario un ajuste de dosis (Ver *Interacciones*).

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

No se requiere ajuste de dosis del esquema recomendado. La farmacocinética de lamotrigina en este grupo etario no difiere significativamente de la población adulta (Ver *Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución cuando se administre Dafex a pacientes con insuficiencia renal. Para pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, las dosis iniciales de lamotrigina deben basarse en los medicamentos concomitantes del paciente; puede ser efectiva una dosis de mantenimiento reducida para pacientes con insuficiencia renal significativa funcional (Ver *Propiedades farmacocinéticas y Advertencias y precauciones*).

Insuficiencia hepática

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a lamotrigina o a cualquier otro componente de la formulación.

Advertencias y precauciones

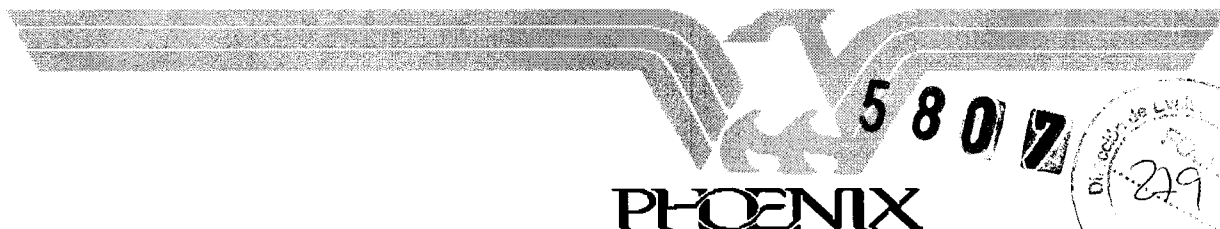
Erupción cutánea

Se han reportado reacciones adversas de piel que generalmente han ocurrido dentro de las primeras 8 semanas luego de iniciar el tratamiento con lamotrigina. La mayoría de las erupciones han sido leves y autolimitadas, aunque se han informado erupciones cutáneas serias que requirieron hospitalización y discontinuación de lamotrigina. Las mismas incluyeron erupciones potencialmente amenazantes para la vida como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos; también conocido como síndrome de hipersensibilidad (Síndrome de DRESS). (Ver *Reacciones adversas*).

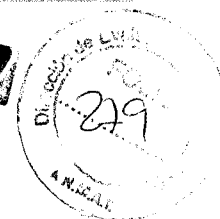
En adultos enrolados en estudios que utilizaban las dosis actuales recomendadas de lamotrigina, la incidencia de erupciones cutáneas serias es aproximadamente de 1 en 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos han sido reportados como síndrome de Stevens-Johnson (1 en 1.000). En estudios clínicos en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de erupciones cutáneas serias es aproximadamente de 1 en 1.000.

El riesgo de erupciones cutáneas serias en niños es mayor que en adultos. Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de erupciones asociadas con hospitalización, en niños epilépticos, varía de 1 en 300 a 1 en 100.

Farm. Noella Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



5807



En los niños, la presentación inicial de una erupción puede ser confundida con una infección, los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción al tratamiento con lamotrigina en niños que desarrollan síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

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

- Altas dosis iniciales de lamotrigina y dosis mayores que las recomendadas para la titulación del tratamiento con lamotrigina (Ver *Posología y modo de administración*).
- Uso concomitante con valproato (Ver *Posología y modo de administración*).

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

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen erupción, deberán ser evaluados rápidamente y Dafex deberá ser discontinuado inmediatamente, excepto que la erupción esté claramente no relacionada con el tratamiento con lamotrigina. Se recomienda que no se reinicie Dafex en pacientes que han discontinuado debido a erupciones asociadas con un tratamiento previo con lamotrigina, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo. Si el paciente ha desarrollado el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos con el uso de lamotrigina, (Síndrome de DRESS) no debe reiniciarse nunca el tratamiento con lamotrigina en ese paciente.

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

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

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Se han reportado ideación suicida y comportamiento suicida en pacientes tratados con DAEs en varias indicaciones. Un meta análisis de estudios randomizados controlados por placebo de DAEs también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación suicida y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y la información disponible no excluye la posibilidad de un riesgo incrementado para lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de ideación suicida y comportamientos suicidas y debe considerarse un tratamiento apropiado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen asistencia médica en caso que aparezcan signos de ideación suicida o comportamiento suicida.

En pacientes con trastorno bipolar, puede ocurrir empeoramiento de los síntomas depresivos y/o el surgimiento de tendencias suicidas, estén o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar incluyendo Dafex. Por lo tanto, los pacientes que reciben Dafex para trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar empeoramiento clínico (incluyendo desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al principio de un curso de tratamiento, o cuando se realicen cambio de dosis. Ciertos pacientes, como aquellos con un antecedente de comportamiento suicida o pensamientos suicidas, adultos jóvenes, y aquellos pacientes que manifiestan un grado significativo de ideación suicida previo al comienzo del tratamiento, pueden estar en un mayor riesgo de

pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento.

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuación de la medicación, en pacientes que experimentan empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o la aparición de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no fueron parte de los síntomas presentes en el paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamotrigina

El uso de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) incrementa el clearance de lamotrigina en aproximadamente dos veces, resultando en una disminución de los niveles de lamotrigina (Ver *Interacciones*). El descenso en los niveles de lamotrigina ha sido asociado con una pérdida del control de las convulsiones. Luego de la titulación, se necesitará en la mayoría de los casos, dosis de mantenimiento de lamotrigina más altas (hasta dos veces) para alcanzar la máxima respuesta terapéutica. Cuando se suspenden los anticonceptivos hormonales, el clearance de lamotrigina puede reducirse a la mitad. Incrementos en las concentraciones de lamotrigina pueden estar asociados con eventos adversos relacionados con la dosis. Se debe controlar a los pacientes con respecto a esto.

En mujeres que no han tomado un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y toman anticonceptivos hormonales que incluyen una semana de tratamiento inactivo (por ejemplo "semana libre de píldora"), ocurrirán incrementos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de tratamiento inactivo (Ver Posología y modo de administración). Variaciones de este orden en los niveles de lamotrigina pueden ser asociados con reacciones adversas. Por lo tanto, se debe considerar el uso de anticonceptivos sin semana libre de píldora, como primera línea de tratamiento (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales continuos o métodos no hormonales). No se ha estudiado la interacción de otros anticonceptivos orales o tratamientos con terapia de reemplazo hormonal (HRT del inglés Hormonal Replacement Therapy) y lamotrigina, aunque de modo similar pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

Efectos de lamotrigina sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales

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

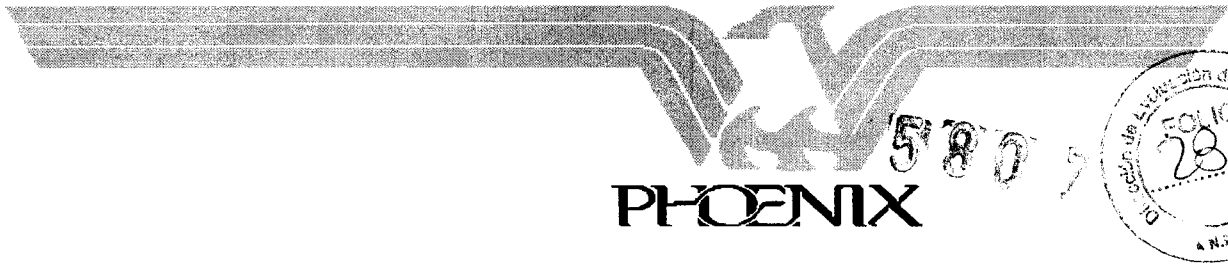
Lamotrigina tiene un débil efecto inhibitorio sobre la dihidrofolato reductasa, por lo cual hay una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato en el tratamiento a largo plazo (Ver *Embarazo y lactancia*). Sin embargo, durante la administración prolongada en humanos, lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio o en las concentraciones de folato sérico o dentro de los glóbulos rojos hasta un año o en las concentraciones de folato en los glóbulos rojos hasta 5 años.

Insuficiencia renal

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



Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



Pacientes que toman otros medicamentos que contienen lamotrigina

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

Desarrollo en niños

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

Precauciones relacionadas con epilepsia

Como con otras DAEs, la discontinuación abrupta de Dafex puede provocar crisis epilépticas de rebote. A menos que por razones de seguridad (por ejemplo erupción cutánea) se requiera discontinuar de manera abrupta, la dosis de Dafex debe ser disminuida gradualmente durante un periodo de dos semanas.

Se puede observar un empeoramiento clínicamente significativo en la frecuencia de las convulsiones en lugar de una mejoría. En pacientes con más de un tipo de convulsiones, el beneficio observado en el control para un tipo de convulsiones debe ser valorado contra cualquier empeoramiento observado en otro tipo de convulsiones.

Las convulsiones mioclónicas pueden empeorar con lamotrigina.

Los datos sugieren que las respuestas en combinación con inductores enzimáticos son menores que en combinación con agentes antiepilépticos no inductores enzimáticos. La razón no es clara.

En niños que toman lamotrigina para el tratamiento de crisis de ausencia típicas, la eficacia puede no ser sostenida en todos los pacientes.

Precauciones relacionadas con trastorno bipolar

Niños y adolescentes menores de 18 años

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

Interacciones medicamentosas

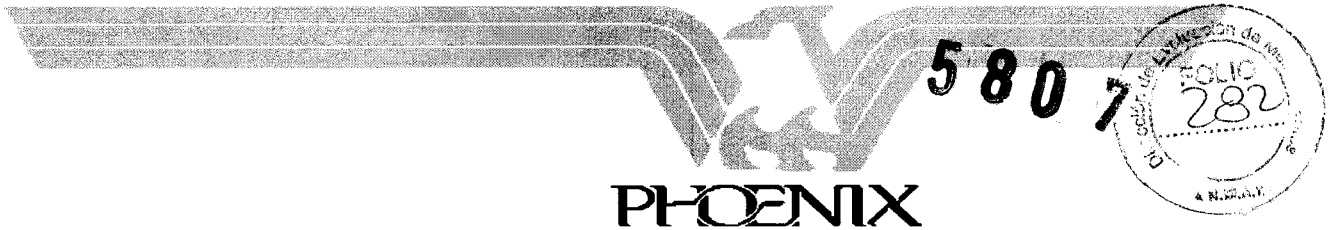
Sólo se han llevado a cabo estudios de interacción en adultos.

Las UDP glucuroniltransferasas han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina. No hay evidencia de que lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas hepáticas que metabolizan drogas por oxidación, y es improbable que ocurran interacciones entre lamotrigina y drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P₄₅₀. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es moderado y es improbable que tenga consecuencias clínicamente significativas.

Tabla 7. Efectos de otras drogas en la glucuronidación de lamotrigina.

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

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



		Olanzapina Aripiprazol
--	--	---------------------------

* Para lineamientos en posología, ver *Posología y modo de administración*

** No han sido estudiados otros anticonceptivos orales y tratamientos con HRT, aunque podrían afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina (Ver *Posología y modo de administración* y *Precauciones*).

Interacciones que involucran drogas antiepilépticas

Valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa, en aproximadamente el doble, la vida media de lamotrigina. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con valproato, debe usarse el régimen de tratamiento apropiado (Ver *Posología y modo de administración*).

Ciertas DAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona) que inducen enzimas hepáticas de metabolismo de drogas inducen la glucuronidación de lamotrigina y refuerzan el metabolismo de lamotrigina. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona, debe usarse el régimen de tratamiento apropiado (Ver *Posología y modo de administración*).

Ha habido reportes de eventos del sistema nervioso central, incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes tomando carbamazepina luego de la introducción de lamotrigina. Estos eventos habitualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar fue observado durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de dosis.

Hay reportes en la literatura de descenso de niveles de lamotrigina cuando se administra lamotrigina en combinación con oxcarbazepina. Sin embargo, en un estudio prospectivo en voluntarios adultos sanos usando dosis de 200 mg de lamotrigina y 1.200 mg de oxcarbazepina, oxcarbazepina no alteró el metabolismo de lamotrigina y lamotrigina no alteró el metabolismo de oxcarbazepina. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con oxcarbazepina, debe usarse el régimen de tratamiento para lamotrigina en tratamiento coadyuvante sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina (Ver *Posología y modo de administración*).

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

Basado en un análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos en pacientes que recibieron lamotrigina con o sin gabapentina, gabapentina no parece cambiar aparentemente el clearance de lamotrigina.

Las potenciales interacciones entre levetiracetam y lamotrigina fueron analizadas evaluando las concentraciones séricas de ambos agentes durante un estudio clínico controlado por placebo. Estos datos indican que lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam, y que levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

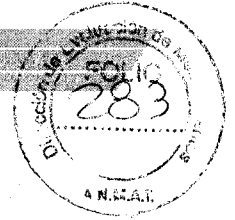
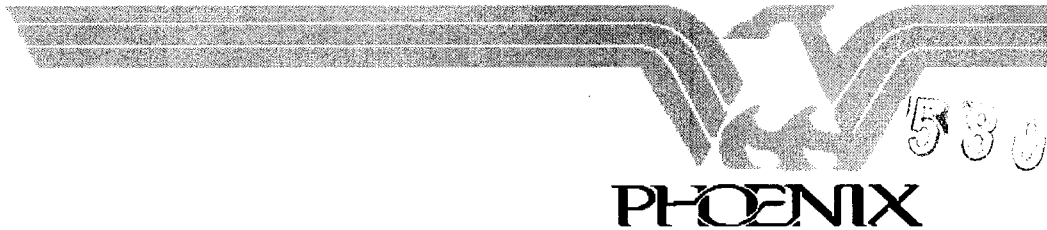
La administración concomitante de pregabalina (200 mg tres veces al día) no afectó las concentraciones mínimas plasmáticas de lamotrigina en el estado estacionario. No existen interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

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

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

Aunque han sido informados cambios en las concentraciones plasmáticas de otras drogas antiepilépticas, estudios controlados no han mostrado evidencia que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de drogas antiepilépticas administradas concomitantemente. La evidencia

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992



proveniente de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otras drogas antiepilépticas de los sitios de unión a proteínas.

Interacciones que involucran otros agentes psicoactivos

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

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

En un estudio en voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el área bajo la curva y la $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud sea clínicamente relevante. Doscientos miligramos (200 mg) de lamotrigina no afectaron la farmacocinética de olanzapina.

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

En un estudio de 18 pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I, que recibieron un régimen establecido de lamotrigina (100 - 400 mg/día), las dosis de aripiprazol se aumentaron de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día durante un período de 7 días y continuó una vez al día por otros 7 días. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en $C_{m\acute{a}x}$ y área bajo la curva de lamotrigina. No es de esperarse que un efecto de esta magnitud ocasione consecuencias clínicas.

Experimentos *in vitro* indicaron que la formación del metabolito primario de lamotrigina, el 2-N-glucurónido, fue mínimamente inhibido por la coadministración con amitriptilina, bupropion, clonazepam, haloperidol o lorazepam. Estos experimentos también sugieren que el metabolismo de lamotrigina es poco probable que sea inhibido por clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona. Adicionalmente, un estudio del metabolismo de bufuralol usando preparaciones de microsoma hepático humano sugiere que lamotrigina no reduciría el clearance de medicamentos metabolizados predominantemente por CYP2D6.

Interacciones que involucran anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio en 16 mujeres voluntarias, la dosificación con un comprimido anticonceptivo conteniendo una combinación de 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel, produjo un incremento en aproximadamente dos veces el clearance oral de lamotrigina, resultando en una reducción promedio del 52% y 39% en el área bajo la curva y la $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron durante la semana de tratamiento inactivo (incluyendo "semana libre de píldora"), con concentraciones pre-dosis al final de la semana de tratamiento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces mayor que durante la co-terapia (Ver *Advertencias y precauciones*). No son necesarios ajustes en la titulación de dosis recomendada en los lineamientos de lamotrigina basados únicamente en el uso de anticonceptivos hormonales, pero la dosis de mantenimiento de lamotrigina necesitará ser aumentada o disminuida en la mayoría de los casos cuando se inicien o cesen anticonceptivos hormonales (Ver *Posología y modo de administración*).

Efectos de lamotrigina en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio en 16 mujeres voluntarias, una dosis en el estado estacionario de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto en la farmacocinética del componente etinilestradiol en un anticonceptivo oral combinado. Se observó un modesto incremento en el clearance oral del componente levonorgestrel, resultando en una reducción promedio de 19% y 12% en el área bajo la curva y la $C_{m\acute{a}x}$ de levonorgestrel respectivamente. Las determinaciones séricas de FSH, LH y estradiol durante el estudio



53807



indicaron alguna pérdida de supresión en la actividad hormonal del ovario en algunas mujeres, aunque la determinación sérica de progesterona indicó que no había evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 mujeres. Se desconoce el impacto del modesto incremento en el clearance de levonorgestrel y en los cambios en la FSH y LH séricas, sobre la actividad ovulatoria del ovario (Ver *Advertencias y Precauciones*). No se han estudiado los efectos de otras dosis de lamotrigina diferentes a 300 mg/día, y no se han llevado a cabo estudios con otras preparaciones de hormonas femeninas.

Interacciones involucrando otros medicamentos

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

En un estudio en voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo aproximadamente a la mitad las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, debe ser usado el régimen de tratamiento apropiado (Ver *Posología y modo de administración*).

En un estudio en voluntarios adultos sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrado durante 9 días redujo el área bajo la curva y la $C_{máx}$ de lamotrigina en plasma (una única dosis de 100 mg) en promedio un 32% y un 6% respectivamente. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con atazanavir/ritonavir, debe ser usado el régimen de tratamiento apropiado (Ver *Posología y modo de administración*).

Los datos provenientes de evaluaciones in vitro demuestran que lamotrigina, no así el metabolito 2-N-glucurónico, es un inhibidor de OCT2 a concentraciones potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico. Esos datos demuestran que lamotrigina es un inhibidor de OCT2, con valores de CI_{50} de 53,8 μM . La coadministración de lamotrigina con medicamentos excretados por vía renal que son sustratos de OCT2 (por ejemplo: metformina, gabapentin y vareniclina) puede resultar en aumentos de niveles plasmáticos de estas drogas.

El significado clínico de esto no ha sido claramente definido, sin embargo debe tenerse precaución en pacientes a los que se administra concomitantemente con estos medicamentos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Ningún dato clínico revela un riesgo especial para humanos en base a estudios de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios de toxicidad reproductiva y sobre el desarrollo en roedores y conejos, no se observaron efectos teratogénicos pero se observó un peso fetal reducido y una osificación retardada, a niveles de exposición por debajo o similares a la exposición clínica esperada. Dado que no se pudo evaluar en animales niveles de exposición más altos debido a la toxicidad materna, el potencial teratogénico de lamotrigina no ha sido caracterizado por encima de exposiciones clínicas.

En ratas, se observó un aumento de la mortalidad fetal así como de la mortalidad post-natal cuando se administró lamotrigina durante la etapa tardía de gestación y durante el período temprano post-natal. Estos efectos se observaron a la exposición clínica esperada.

En ratas jóvenes, se observó un efecto sobre el aprendizaje en la prueba de laberinto de Biel, un ligero retraso en la separación balanoprepucial y permeabilidad vaginal y una disminución en el aumento de peso corporal post-natal en animales F1, a exposiciones aproximadamente dos veces mayores que las exposiciones terapéuticas en humanos adultos.

Experimentos en animales no revelaron alteraciones de la fertilidad por lamotrigina. Lamotrigina redujo los niveles de ácido fólico fetal en ratas. La deficiencia de ácido fólico se asume que está asociada con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en animales así como en seres humanos.

Lamotrigina causó una inhibición relacionada con la dosis de la corriente del canal hERG en las células embrionarias de riñón humano. La IC_{50} fue aproximadamente nueve veces superior a la concentración terapéutica máxima libre. Lamotrigina no causó prolongación del intervalo QT en animales a exposiciones de aproximadamente dos veces la concentración terapéutica máxima libre. En un estudio



clínico, no hubo efecto clínicamente significativo de lamotrigina sobre el intervalo QT en voluntarios adultos sanos (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Embarazo y lactancia

Riesgo relacionado a DAEs en general

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. El tratamiento con antiepilépticos debe ser revisado cuando una mujer está planeando quedar embarazada. En mujeres que reciben tratamiento por epilepsia, debe evitarse discontinuar de manera repentina del tratamiento con DAEs ya que puede conducir a convulsiones repentinas que pueden tener consecuencias serias para la mujer y el niño por nacer.

Siempre que sea posible debe preferirse la monoterapia debido a que el tratamiento con múltiples DAEs puede asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Riesgo relacionado a lamotrigina

Embarazo

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas expuestas a la monoterapia con lamotrigina durante el primer trimestre de embarazo (más de 8700) no sugieren un incremento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas mayores, incluyendo labio leporino. Estudios con animales han demostrado toxicidad en el desarrollo (Ver *Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad*).

Si el tratamiento con Dafex es considerado necesario durante el embarazo, se recomienda la dosis terapéutica más baja posible.

Lamotrigina tiene un ligero efecto inhibitor sobre la dihidrofolato reductasa y puede por lo tanto conducir teóricamente a un riesgo incrementado de daño embriofetal mediante la reducción de los niveles de ácido fólico (Ver *Advertencias y precauciones*). Puede considerarse la ingesta de ácido fólico cuando se planea el embarazo y durante las primeras etapas del embarazo.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o el efecto terapéutico. Ha habido reportes de niveles plasmáticos disminuidos de lamotrigina durante el embarazo con un riesgo potencial de pérdida de control de las convulsiones. Luego del nacimiento los niveles de lamotrigina pueden incrementarse rápidamente con un riesgo de eventos adversos relacionados con la dosis. Por lo tanto, deben monitorearse las concentraciones séricas de lamotrigina antes, durante y luego del embarazo, así como poco después del nacimiento. Si es necesario, la dosis debe ser ajustada para mantener la concentración sérica de lamotrigina al mismo nivel que antes del embarazo, o ajustada de acuerdo a la respuesta clínica. Adicionalmente, se deben monitorear los eventos adversos relacionados con la dosis luego del nacimiento.

Lactancia

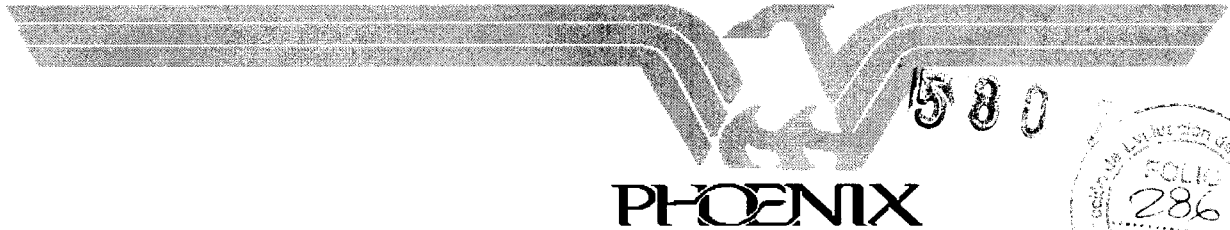
Se ha reportado la excreción en leche materna de lamotrigina en concentraciones altamente variables, resultando en niveles de lamotrigina totales en niños de aproximadamente un 50% respecto de la madre. Por lo tanto, en algunos lactantes las concentraciones séricas de lamotrigina pueden alcanzar niveles que generen efectos farmacológicos. Entre un grupo limitado de infantes expuestos, no se observaron efectos adversos.

Los beneficios potenciales de la lactancia deberán ser evaluados en relación al posible riesgo de efectos adversos que pudieran ocurrir en el lactante. Si una mujer decide amamantar mientras está en tratamiento con lamotrigina, el infante debe ser monitoreado por efectos adversos.

Fertilidad

Los experimentos en animales no revelaron alteración de la fertilidad por lamotrigina (Ver *Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad*).

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica (M.P. 19992)
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinas.

Debido a la variación individual de la respuesta a todas las terapias con DAEs, los pacientes que toman Dafex para tratar epilepsia deben consultar a su médico sobre los aspectos específicos que relacionen la epilepsia con la conducción de vehículos.

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y el uso de maquinarias. Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de lamotrigina sobre la coordinación motora visual fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedativos subjetivos no difieren del placebo. En estudios clínicos con lamotrigina se han reportado reacciones adversas de carácter neurológico tales como mareos y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta el tratamiento con Dafex antes de conducir vehículos u operar maquinarias.

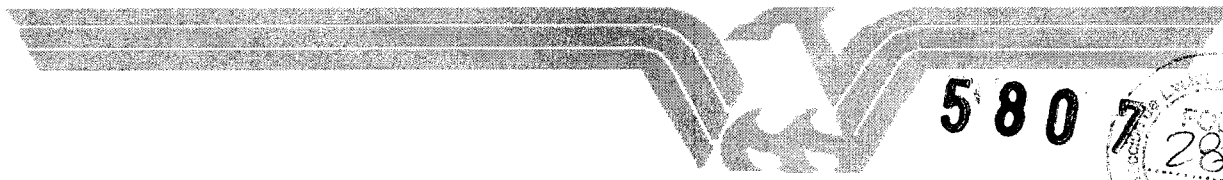
Reacciones adversas

Las reacciones adversas para las indicaciones de epilepsia y trastorno bipolar están basadas en los datos disponibles de estudios clínicos controlados y experiencias clínicas y se detallan en la tabla a continuación. Las categorías de frecuencia se derivan de los estudios clínicos controlados [monoterapia para epilepsia (identificado con ¹)] y trastorno bipolar (identificado con ⁵). Cuando difirieron las categorías de frecuencia entre los estudios clínicos de epilepsia y trastorno bipolar se muestra la frecuencia más conservadora. Sin embargo, cuando no hay datos disponibles de estudios clínicos controlados, las categorías de frecuencia fueron obtenidas de otra experiencia clínica.

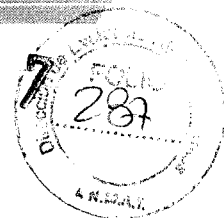
La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de los efectos adversos: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raros (<1/10.000), no conocida (no puede ser estimado de los datos disponibles.)

Clasificación de sistema de órganos	Evento adverso	Frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anormalidades hematológicas ¹ incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis.	Muy raros
	Linfadenopatía ¹ .	No conocida
Trastornos del sistema inmune	Síndrome de hipersensibilidad ² (incluyendo aquellos síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías en la sangre e hígado, coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica).	Muy raros
Trastornos psiquiátricos	Agresión, irritabilidad.	Frecuentes
	Confusión, alucinaciones, tics.	Muy raros
	Pesadillas	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ⁵ .	Muy frecuentes
	Somnolencia ¹⁵ , mareos ¹⁵ , temblor ¹¹ , insomnio ¹¹ , agitación ⁵ .	Frecuentes
	Ataxia ¹¹ .	Poco frecuentes

Firma Noelia Claudia Vizzi
 Directora Técnica, M.P. 19992
 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 AUTORIZADA



5807



PHOENIX

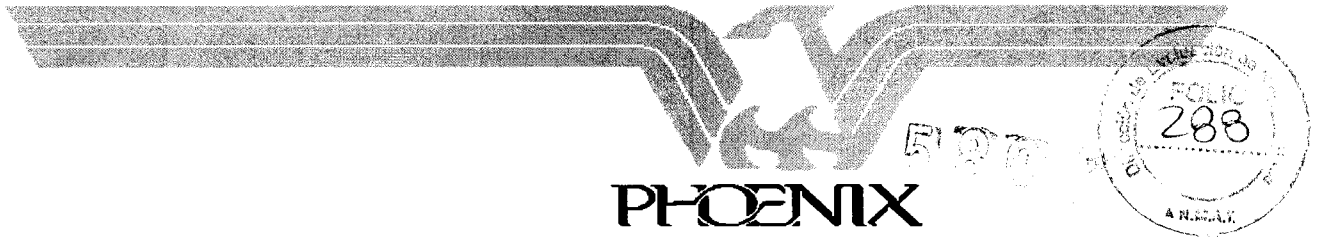
	Nistagmus ¹ . Inestabilidad, trastornos de movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson ³ , efectos extrapiramidales, coreoatetosis ¹ , aumento de la frecuencia de convulsiones. Meningitis aséptica (Ver <i>Advertencias y precauciones</i>).	Raros Muy raros Raros
Trastornos oculares	Diplopía ¹ , visión borrosa ¹ . Conjuntivitis.	Poco frecuentes Raros
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹ , vómitos ¹ , diarrea ¹ , boca seca ⁵ .	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Falla hepática, disfunción hepática ⁴ , aumento en las pruebas de función hepática.	Muy raros
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea ^{5/6} . Alopecia Síndrome de Stevens-Johnson ⁵ . Necrólisis epidérmica tóxica. Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos.	Muy frecuentes Poco frecuentes Raros Muy raros Muy raros
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia ⁵ . Reacciones símil Lupus	Frecuentes Muy raros
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Cansancio ¹ , dolor ⁵ , dolor de espalda ⁵ .	Frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹Anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con el síndrome de hipersensibilidad (ver Trastornos del sistema inmune).

²Se ha reportado erupción cutánea también como parte del síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías en la sangre e hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede, raramente, conducir a coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aun cuando la erupción no sea evidente. Si tales signos y síntomas se presentan, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y Dafex discontinuado si no puede establecerse una etiología alternativa.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.G.F.



³Estos efectos han sido reportados durante otra experiencia clínica.

Ha habido reportes que lamotrigina puede empeorar los síntomas de parkinsonismo en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

⁴La disfunción hepática ocurre usualmente en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero casos aislados se han reportado sin signos evidentes de hipersensibilidad.

⁵En estudios clínicos en adultos, ocurrió erupción en hasta un 8-12% de los pacientes recibiendo lamotrigina y en un 5-6% en pacientes que recibieron placebo. Las erupciones cutáneas condujeron a discontinuar lamotrigina en un 2% de los pacientes. La erupción, usualmente macropapular en apariencia, generalmente aparece dentro de las 8 semanas del inicio del tratamiento y resuelve al discontinuar Dafex (Ver *Advertencias y precauciones*).

Erupciones cutáneas potencialmente amenazadoras para la vida, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS) han sido reportadas. Aunque la mayoría se recuperó luego de discontinuar el tratamiento con lamotrigina, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y ha habido raros casos de muerte asociada (Ver *Advertencias y precauciones*).

El riesgo global de erupción, parece estar fuertemente asociado con:

- Altas dosis iniciales de lamotrigina y dosis mayores que las recomendadas para la titulación del tratamiento con lamotrigina (Ver *Posología y modo de administración*).
- Uso concomitante con valproato (Ver *Posología y modo de administración*).

También se ha reportado erupción cutánea como parte del síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (Ver *Trastornos del sistema inmune*).

Ha habido reportes de densidad mineral ósea disminuida, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento con lamotrigina a largo plazo. El mecanismo por el cual lamotrigina afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.

Sobredosificación

Síntomas y signos

Se ha informado ingestión aguda de dosis 10-20 veces superiores a la dosis terapéutica máxima, incluyendo casos fatales. Los síntomas de sobredosis incluyeron nistagmus, ataxia, pérdida de la conciencia, convulsiones gran mal y coma. En pacientes con sobredosis también se ha observado prolongación del QRS (retraso en la conducción intraventricular). La prolongación de la duración del QRS por más de 100 mseg puede estar asociada a una toxicidad más severa.

Tratamiento

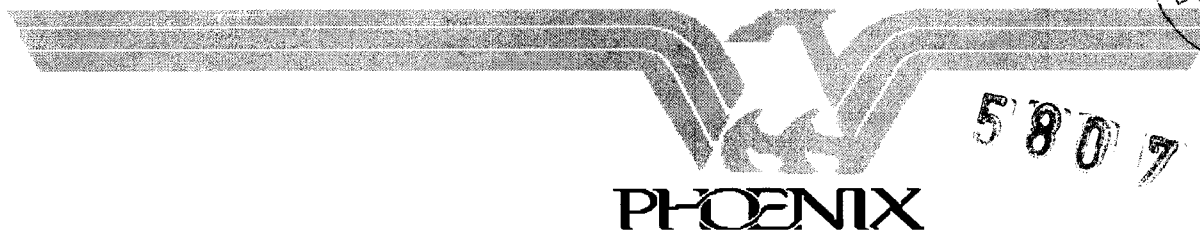
En caso de sobredosis el paciente deberá ser internado y recibir la terapia de soporte apropiada. Si está indicado debe llevarse a cabo una terapia dirigida a reducir la absorción (carbón activado). El manejo subsiguiente debe seguir las indicaciones clínicas. No hay experiencia con hemodiálisis como tratamiento de sobredosificación. En seis voluntarios con falla renal, el 20% de lamotrigina fue removido del cuerpo durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas (Ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

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

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica- M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



5807

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C, mantener en lugar seco y protegido de la luz.

Presentación

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

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

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

Directora Técnica: Noelia Vizzi - Farmacéutica

Establecimiento elaborador a granel: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Polonia.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Argentina S.A, Argentina.

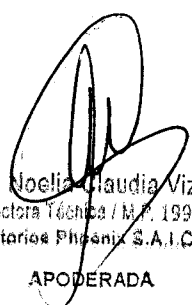
Importado por Laboratorios PHOENIX S.A. I. C. y F.

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

E-mail: info@phoenix.com.ar

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

Fecha de última revisión: – Disp. N°


Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.**
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier evento adverso posible no listado en este prospecto.

Composición de DAFEX

El principio activo de DAFEX comprimidos dispersables es Lamotrigina. Los comprimidos dispersables de DAFEX contienen Lamotrigina 5 mg, Lamotrigina 25 mg, Lamotrigina 50 mg, Lamotrigina 100 mg y Lamotrigina 200 mg. Los demás componentes de los comprimidos son: carbonato de calcio, hidroxipropilcelulosa, silicato aluminico magnésico, glicolato sódico de almidón, povidona K30, sacarina sódica, saborizante de Grosella 502.009/AP0551, estearato de magnesio.

¿Qué es DAFEX y para qué se utiliza?

DAFEX pertenece a un grupo de medicamentos llamados *antiepilépticos*. Se usa para tratar dos condiciones: **epilepsia** y **trastorno bipolar**.

DAFEX trata la epilepsia bloqueando las señales en el cerebro que provocan crisis epilépticas (ataques).

- **DAFEX** puede ser usado solo o en combinación con otros medicamentos para tratar la epilepsia en adultos y niños de 13 años y mayores. **DAFEX** también puede usarse con otros medicamentos para tratar las convulsiones que ocurren en una condición denominada Síndrome de Lennox-Gastaut.
- **DAFEX** puede ser usado en combinación con otros medicamentos para tratar esas condiciones en niños de entre 2 y 12 años. Puede ser usado en monoterapia (como única medicación) para tratar un tipo de epilepsia llamado crisis de ausencia típicas.

DAFEX también trata el trastorno bipolar.

Personas con trastorno bipolar (también llamado *Trastorno Maníaco Depresivo*) tienen cambios de humor extremos, con períodos de manía (excitación o euforia) alternados con períodos de depresión (profunda tristeza o desesperación). **DAFEX** puede ser usado solo o en combinación con otros medicamentos para prevenir los períodos de depresión que ocurren en el trastorno bipolar en adultos de 18 años y mayores. Aún no se conoce como **DAFEX** actúa en el cerebro para provocar este efecto.

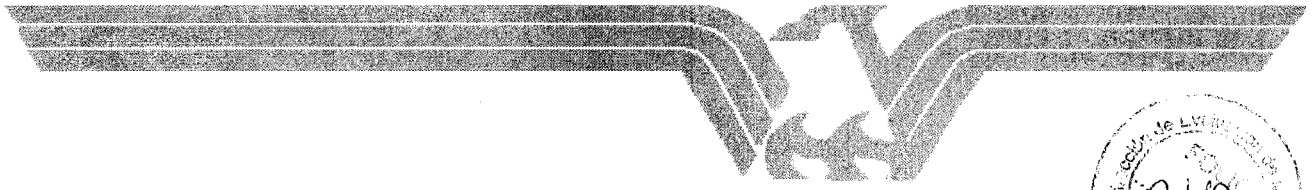
Antes de usar este medicamento

No tome DAFEX

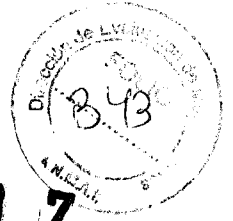
- **Si usted es alérgico** (hipersensible) a lamotrigina u otro ingrediente de este producto (Ver Composición de DAFEX).

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

APODERADA



PHOENIX



5807

Si esto aplica a usted:

- **Hable con su médico** y no tome **DAFEX**

Tenga especial cuidado con DAFEX

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar DAFEX:

- **Si usted tiene problemas en los riñones**
- **Si alguna vez presentó erupciones cutáneas (rash)** luego de tomar lamotrigina u otro medicamento para el tratamiento del trastorno bipolar o la epilepsia
- **Si alguna vez tuvo meningitis luego de tomar lamotrigina** (lea "*Posibles reacciones adversas*")
- **Si usted ya está tomando un medicamento que contenga lamotrigina**

Si esto aplica a usted:

- **Hable con su médico**, quien puede decidir disminuir la dosis o si **DAFEX** no es apropiado para usted

Información importante sobre reacciones potencialmente mortales

Una reducida cantidad de personas bajo tratamiento con **DAFEX** presentaron una reacción alérgica o una reacción cutánea potencialmente mortal, que puede agravarse si no es tratada. Esto puede incluir Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS). Usted debe conocer los síntomas para tener cuidado mientras toma **DAFEX** (lea "*Reacciones adversas potencialmente mortales: acuda al médico inmediatamente*")

Pensamientos de hacerse daño o suicidarse

Los medicamentos antiepilépticos son usados para tratar varias condiciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Las personas con trastorno bipolar a veces pueden tener pensamientos de hacerse daño a sí mismos o cometer suicidio. Si usted padece trastorno bipolar, es más probable que piense de este modo:

- Al comenzar el tratamiento
- Si anteriormente tuvo pensamientos de hacerse daño o suicidarse
- Si es menor de 25 años de edad

Si usted tiene pensamientos o experiencias angustiantes, o si usted nota que se siente peor o desarrolla nuevos síntomas mientras toma **DAFEX**:

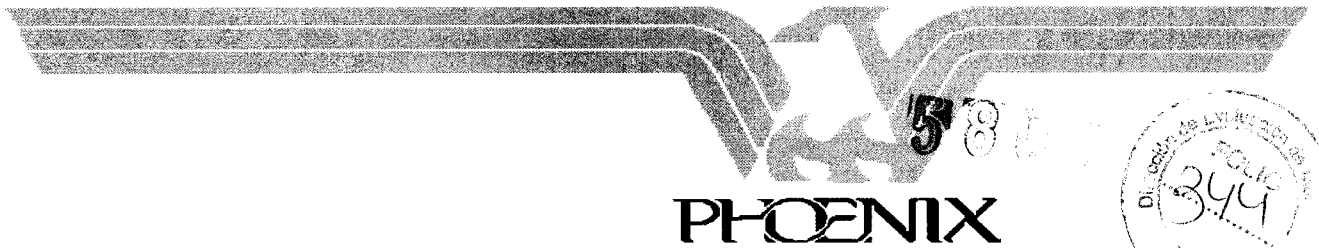
Acuda al médico tan pronto como sea posible o vaya a la sala de emergencias más cercana por ayuda.

Puede serle de ayuda contarle a un familiar, persona a cargo o amigo cercano que usted puede deprimirse o tener cambios significativos del estado de ánimo, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si están preocupados por su depresión u otros cambios en su comportamiento.

Una reducida cantidad de personas tratadas con antiepilépticos como **DAFEX** han tenido pensamientos de dañarse o suicidarse. Si en cualquier momento usted tiene estos pensamientos, contacte a su médico inmediatamente.

Farm. Noelia Clavero Vizzi
-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.

APODERADA



Si usted está tomando DAFEX para la epilepsia

Las crisis epilépticas en algunos tipos de epilepsia pueden ocasionalmente empeorar o producirse más seguido mientras usted esté tomando **DAFEX**. Algunos pacientes pueden experimentar graves crisis epilépticas las cuales pueden ocasionar serios problemas de salud. Si sus crisis epilépticas se producen más frecuentemente o si usted experimenta una crisis epiléptica severa mientras toma **DAFEX consulte a su médico tan pronto como sea posible.**

DAFEX no debe ser administrado a pacientes menores de 18 años de edad para el tratamiento del trastorno bipolar. Los medicamentos para tratar la depresión y otros problemas de salud mental incrementan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y DAFEX

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o piensa tomar otro medicamento. Inclúyase los obtenidos sin receta y medicamentos herbarios. Esto se debe a que los efectos de otros medicamentos pueden verse modificados por **DAFEX** o pueden cambiar el efecto de **DAFEX**.

Su médico debe saber si usted está tomando otro medicamento para tratar la epilepsia u otro problema de salud mental. Esto es para asegurarse que usted está tomando la dosis correcta de **DAFEX**. Estos medicamentos incluyen:

- **Oxcarbazepina, felbamato, gabapentin, levetiracetam, pregabalina, topiramato o zonisamida**, usados para tratar la **epilepsia**.
- **Litio, olanzapina o aripiprazol** usados para el tratamiento de problemas de salud mental.
- **Bupropión**, usado para el tratamiento de problemas de salud mental o para dejar de fumar.
- **Hable con su médico** si usted está tomando alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos pueden interactuar con **DAFEX** o hacer que sea más probable que tenga efectos adversos. Estos incluyen:

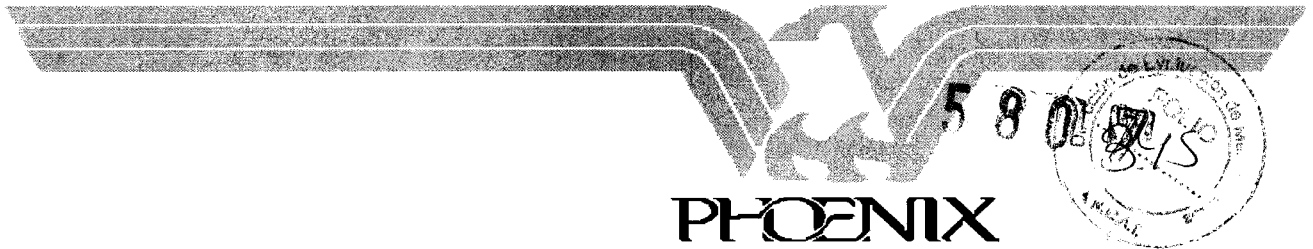
- Valproato, usado para tratar la epilepsia y otros problemas de salud mental
- Carbamazepina, usado para tratar la epilepsia y otros problemas de salud mental
- Fenitoína, primidona o fenobarbital, usado para tratar epilepsia
- Risperidona, usado para tratar problemas de salud mental
- Rifampicina, el cual es un antibiótico
- Medicamentos usados para tratar la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanavir y ritonavir)
- Anticonceptivos hormonales, como pastillas anticonceptivas (ver debajo)

Hable con su médico si usted está tomando alguno de estos medicamentos o si comenzó o dejó de tomarlos.

Los anticonceptivos hormonales pueden afectar el modo de actuar de DAFEX

Su doctor puede recomendarle que utilice un tipo particular de anticonceptivo hormonal u otro método anticonceptivo, como preservativos, DIU o capuchón cervical. Si usted está utilizando un anticonceptivo hormonal, su médico puede tomar muestras de sangre para chequear el nivel de

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A./C.F.
APODERADA



DAFEX. Si usted está usando un anticonceptivo hormonal o está planeando utilizar uno hable con su médico, quien discutirá con usted sobre el método más adecuado.

DAFEX puede también afectar la forma en la que los anticonceptivos hormonales actúan, aunque es poco probable que los haga menos efectivos. Si usted está utilizando un anticonceptivo hormonal y nota algún cambio en su patrón menstrual, como sangrado intermenstrual o manchado entre periodos hable con su médico. Estos podrían ser signos de que DAFEX está afectando la forma en la que su anticonceptivo está actuando.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada, piensa que puede estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte con su médico o farmacéutico por recomendaciones antes de tomar este medicamento.

- Usted no debe dejar el tratamiento sin antes discutirlo con su médico. Esto es particularmente importante si usted tiene epilepsia.
- El embarazo puede alterar la efectividad de DAFEX, por lo que usted necesitará realizarse análisis de sangre y puede que necesite ajustar la dosis de DAFEX.
- Si DAFEX es tomado durante los primeros tres meses de embarazo, puede haber un pequeño incremento en el riesgo de defectos de nacimiento, incluyendo labio leporino o paladar hendido.
- Su médico puede aconsejarle tomar ácido fólico extra si usted planea quedar embarazada o mientras esté embarazada.

Si usted se encuentra en período de lactancia o planea amamantar, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. El ingrediente activo, lamotrigina, se excreta en la leche materna y puede afectar a su bebe. Su médico discutirá con usted los riesgos y beneficios de amamantar durante el tratamiento con DAFEX y controlará a su bebe de vez en cuando si usted decide amamantar.

Conducir y operar maquinarias

DAFEX puede causar mareos y visión doble.

No maneje ni use máquinas a menos que esté seguro de no estar afectado.

Si usted tiene epilepsia, hable con su médico acerca de manejar y utilizar máquinas.

Uso apropiado del medicamento

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

Puede tomar un tiempo encontrar la mejor dosis de **DAFEX** para usted. La dosis que usted tome dependerá de:

- Su edad
- Si usted está tomando **DAFEX** con otros medicamentos
- Si usted tiene algún problema en los riñones o el hígado

Su médico le prescribirá una dosis baja al comienzo y luego gradualmente incrementará la dosis en pocas semanas hasta que usted alcance la dosis que funciona para usted (llamada *dosis efectiva*).

Nunca tome más DAFEX del que su médico le dice.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

APODERADA



La dosis efectiva usual para adultos y niños de 13 años o mayores es entre 100 mg y 400 mg por día.

En niños de entre 2 y 12 años, la dosis efectiva depende del peso corporal – usualmente está entre 1 mg y 15 mg por cada kilogramo de peso del niño, hasta una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg diarios.

DAFEX no está recomendado para niños menores de 2 años.

Como tomar su dosis de DAFEX

Tome su dosis de **DAFEX** una o dos veces al día, como su médico le indicó. Puede ser tomado con o sin comida.

Siempre tome la dosis completa que su médico le prescribió. Nunca tome sólo una parte del comprimido.

Su médico puede recomendarle comenzar o dejar de tomar otros medicamentos, dependiendo de la condición por la que está siendo tratado y la forma en la que usted responde al tratamiento.

DAFEX comprimidos dispersables puede ser deglutido entero con un poco de agua, masticado o mezclado con agua para disolver el comprimido.

Para masticar el comprimido:

Debe beber un poco de agua al momento de masticar el comprimido para ayudar a su disolución en la boca. Luego, tome más agua para asegurarse de que todo el medicamento ha sido deglutido.

Para disolver un medicamento:

- Coloque el comprimido en un vaso con la suficiente cantidad de agua como para cubrirlo completamente
- Revuelva para que se disuelva o espere hasta que el comprimido se haya disuelto completamente
- Tome todo el líquido
- Agregue un poco más de agua en el vaso y tómelo para asegurarse de que no haya quedado restos de medicamento en el vaso

Si toma más DAFEX del prescrito por su médico

Contacte a su médico o la sala de emergencias más cercana. Si es posible, muéstrelle el envase de **DAFEX**.

Si usted toma demasiado **DAFEX** puede que sea más probable que sufra eventos adversos serios los cuales pueden ser fatales.

Alguien que ha tomado demasiado **DAFEX** puede presentar cualquiera de los siguientes síntomas:

- Movimientos oculares rápidos e incontrolables (*nistagmus*)
- Torpeza y falta de coordinación, afectando su balance (*ataxia*)
- Cambios en el ritmo cardíaco (usualmente detectados en el ECG)
- Pérdida de consciencia, ataques (convulsiones) o coma

Farm. Noelia Gabriela Rizzi
Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



PHOENIX

Si olvidó tomar DAFEX

- No tome comprimidos adicionales para compensar la dosis perdida. Solo tome la siguiente dosis en el momento habitual.

En el caso de que usted se haya olvidado de tomar varias dosis de DAFEX

- Consulte con su médico acerca de cómo comenzar a tomar la medicación nuevamente. Es muy importante que usted haga esto.

No interrumpa el tratamiento con DAFEX

Debe ser tomado tanto tiempo como su médico lo recomiende. Siga tomando DAFEX hasta que su médico le indique lo contrario.

Si usted está tomando DAFEX por epilepsia

Para dejar de tomar DAFEX, es importante que la dosis sea reducida gradualmente durante alrededor de dos semanas. Si usted deja de tomar DAFEX repentinamente, su epilepsia podría reaparecer o empeorar.

Si usted está tomando DAFEX por trastorno bipolar

Puede que DAFEX tarde un tiempo en hacer efecto, por lo que es poco probable que usted se sienta mejor inmediatamente. Si usted deja de tomar DAFEX, no es necesario disminuir su dosis gradualmente pero usted debería hablar con su médico primero si planea dejar de tomar DAFEX.

Efectos indeseables

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


Reacciones adversas potencialmente mortales: acuda al médico inmediatamente

Una pequeña cantidad de personas bajo tratamiento con DAFEX han sufrido una reacción alérgica o una reacción cutánea potencialmente mortal, las cuales pueden convertirse en un problema más serio si no son tratadas.

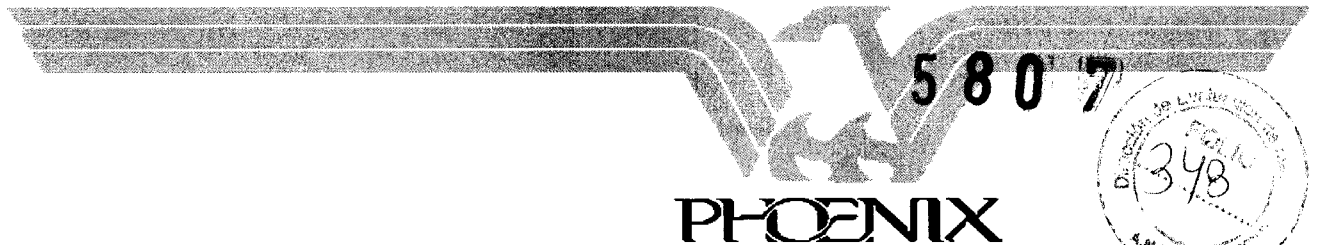
Estos síntomas son más propensos a suceder durante los primeros meses de tratamiento con DAFEX, especialmente si la dosis inicial es demasiado alta o si la dosis es aumentada rápidamente o si DAFEX es tomado junto a otro medicamento llamado *valproato*. Alguno de los síntomas son más comunes en niños, por lo que sus padres deben tener especial cuidado con ellos.

Los síntomas de estas reacciones incluyen:

- Erupción cutánea o enrojecimiento, que puede evolucionar a reacciones cutáneas potencialmente mortales incluyendo erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (*Síndrome de Stevens-Johnson*), extensa descamación de la piel (más del 30% de la superficie corporal – *necrólisis epidérmica tóxica*) o erupción extensa con compromiso de hígado, sangre y otros órganos (reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos conocida también, como síndrome de hipersensibilidad - DRESS)
- Úlceras en boca, garganta, nariz y genitales
- Dolor en la boca u ojos enrojecidos o hinchados (*conjuntivitis*)
- Temperatura elevada (*fiebre*), síntomas símil gripe o somnolencia
- Hinchazón alrededor de su cara o hinchazón de ganglios en su cuello, axilas o ingle



Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.F. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



- Sangrado inesperado o moretones, o los dedos se tornan azules.
- Dolor de garganta o más infecciones (como resfríos) de lo usual
- Niveles elevados de enzimas hepáticas observados en exámenes de sangre
- Un incremento en un tipo de glóbulos blancos (eosinófilos)
- Nódulos linfáticos agrandados
- Compromiso de algunos órganos del cuerpo como hígado y riñones

En muchos casos, estos síntomas serán signos de reacciones adversas menos serias pero usted debe saber que son potencialmente mortales y pueden convertirse en problemas más graves, como falla de órganos, si no son tratados. Si usted nota alguno de estos síntomas:

- Contacte a su médico inmediatamente. Su médico decidirá llevar a cabo exámenes en su hígado, riñones o sangre y puede recomendarle dejar de tomar DAFEX. En caso de que usted desarrolle síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica su médico puede decirle que no debe volver a tomar lamotrigina nunca más.

Reacciones adversas muy frecuentes

Estas pueden afectar a **más de 1 cada 10** personas:

- Dolor de cabeza
- Erupción cutánea (rash)

Reacciones adversas frecuentes

Estas pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- Agresión o irritabilidad
- Adormecimiento o somnolencia
- Sensación de mareo
- Temblores o estremecimientos
- Dificultad para dormir (*insomnio*)
- Agitación
- Diarrea
- Sequedad de boca
- Nauseas o vómitos
- Sensación de cansancio
- Dolor de espalda o articulaciones, o en otro lado

Reacciones adversas poco frecuentes

Estas pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- Torpeza o falta de coordinación (*ataxia*)
- Visión doble o borrosa
- Pérdida inusual de cabello (alopecia) o pelo más fino

Reacciones adversas raras

Estas pueden afectar **hasta 1 de cada 1000** personas:

- Reacción cutánea potencialmente mortal (*Síndrome de Stevens-Johnson*). Ver también la información al comienzo del punto 4
- Un conjunto de síntomas que incluye: fiebre, nauseas, vómitos, dolor de cabeza, tortícolis o extrema sensibilidad a la luz. Esto puede ser causado por una inflamación de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal (*meningitis*). Estos síntomas

Farm. Noelia Gladys Vizzi
-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A. I.C.F.

APODERADA



usualmente desaparecen una vez terminado el tratamiento, sin embargo si los síntomas continúan o empeoran **consulte con su médico.**

- Movimientos oculares rápidos e incontrolables (*nistagmo*)
- Picazón en los ojos con secreciones y costras en los párpados (*conjuntivitis*)

Reacciones adversas muy raras

Estas pueden afectar **hasta 1 de cada 10000** personas:

- Reacción cutánea potencialmente mortal (*necrólisis epidérmica tóxica*). Ver también la información al comienzo del punto 4
- Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Ver también la información al comienzo del punto 4
- Temperatura elevada (*fiebre*). Ver también la información al comienzo del punto 4
- Hinchazón de la cara (*edema*) o hinchazón de ganglios en el cuello, axilas o ingle (*linfadenopatía*). Ver también la información al comienzo del punto 4
- Cambios en la función hepática, los cuales se observaran en los análisis de sangre, o falla hepática. Ver también la información al comienzo del punto 4
- Graves trastornos en la coagulación de la sangre, lo cual puede provocar sangrados inesperados o moretones (*coagulación intravascular diseminada*). Ver también la información al comienzo del punto 4
- Cambios que pueden aparecer en análisis de sangre – inclusive disminución de glóbulos rojos (*anemia*), disminución de glóbulos blancos (*leucopenia, neutropenia, agranulocitosis*), reducción del número de plaquetas (*trombocitopenia*), reducción del número de todos los tipos de células (*pancitopenia*) y un desorden en la médula ósea llamado *anemia aplásica*.
- Alucinaciones (escuchar o ver cosas que realmente no están ahí)
- Confusión
- Sentirse tambaleante o inestable al moverse
- Movimientos corporales incontrolables (*tics*), espasmos musculares incontrolables que afectan los ojos, cabeza y torso (*coreoatetosis*) u otros movimientos corporales inusuales como sacudidas, temblores o rigidez
- En personas con epilepsia, las crisis epilépticas son más frecuentes
- En personas con enfermedad de Parkinson, empeoramiento de los síntomas
- Reacción similar al lupus (los síntomas pueden incluir: dolor de espalda o articulaciones que puede estar acompañado por fiebre y/o malestar general).

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas han ocurrido en un número muy reducido de personas pero su frecuencia exacta es desconocida:

- Ha habido reportes de desórdenes óseos como osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento del hueso) y fracturas. Consulte con su médico o farmacéutico si usted se encuentra bajo tratamiento con antiepilépticos a largo plazo, tiene antecedentes de osteoporosis o toma esteroides
- Pesadillas

Conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C, mantener en lugar seco y protegido de la luz.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

APODERADA



Presentación

DAFEX comprimidos dispersables: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos dispersables, para todas las concentraciones siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 50.618
Directora Técnica: Noelia Vizzi – Farmacéutica
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809, (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

GDS v43

Fecha de última revisión:- Disp. N°.....

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 18992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA