



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3995-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 13 de Mayo de 2019

Referencia: EX-2018-61741062-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-61741062-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPILEPAX / LAMOTRIGINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg; aprobada por Certificado N° 51.023.

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

Que la Dirección de 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EPILEPAX / LAMOTRIGINA Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS DISPERSABLES, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg; c
nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-20059528-APN-DERM#ANMAT;
información para el paciente obrante en el documento IF-2019-20059290-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.023, cuando el mismo
se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-61741062-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.13 10:38:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUII 30715117564
Date: 2019.05.13 10 38 22 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**EPILEPAX
LAMOTRIGINA**

Comprimidos dispersables
5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 y 200 mg

FORMULA

Cada comprimido dispersable contiene:

Cada comprimido dispersable de Epilepax 5 mg contiene:

Lamotrigina	5,00 mg
Lactosa	40,00 mg
Lauril sulfato de sodio	0,05 mg
Aerosil 200	0,25 mg
Celulosa microcristalina	47,70 mg
Almidón glicolato sódico	4,00 mg
Sabor Cassis 502009 SPM	1,00 mg
Sacarina sódica	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 25 mg contiene:

Lamotrigina	25,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	7,20 mg
Carbonato de calcio	20,15 mg
Almidón glicolato sódico	2,40 mg
Povidona K30	0,75 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg
Sacarina sódica	0,60 mg
Esencia de cassis	0,60 mg
Lauril sulfato de sodio	0,30 mg
Crospovidona	2,40 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 50 mg contiene:

Lamotrigina	50,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	14,40 mg
Carbonato de calcio	40,30 mg
Almidón glicolato sódico	4,80 mg
Povidona K30	1,50 mg

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049476-APN-DEMA#ANMAT

Estearato de magnesio	1,20 mg
Sacarina sódica	1,20 mg
Esencia de cassis	1,20 mg
Lauril sulfato de sodio	0,60 mg
Crospovidona	4,80 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 100 mg contiene:

Lamotrigina	100,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	28,80 mg
Carbonato de calcio	80,60 mg
Almidón glicolato sódico	9,60 mg
Povidona K30	3,00 mg
Estearato de magnesio	2,40 mg
Sacarina sódica	2,40 mg
Esencia de cassis	2,40 mg
Lauril sulfato de sodio	1,20 mg
Crospovidona	9,60 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 200 mg contiene:

Lamotrigina	200,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	57,60 mg
Carbonato de calcio	161,20 mg
Almidón glicolato sódico	19,20 mg
Povidona K30	6,00 mg
Estearato de magnesio	4,80 mg
Sacarina sódica	4,80 mg
Esencia de cassis	4,80 mg
Lauril sulfato de sodio	2,40 mg
Crospovidona	19,20 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

Epilepsia:

Monoterapia en adultos y niños mayores de 12 años:

- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut: Lamotrigina está indicado como tratamiento.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00649478-APN-DERIVACION MAT

Terapia coadyuvante en adultos y niños mayores de 2 años:

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

Desorden bipolar:

Adultos a partir de 18 años

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

La eficacia de lamotrigina en el tratamiento agudo de los episodios afectivos no ha sido establecida.

La eficacia de lamotrigina como tratamiento de mantenimiento fue establecida en 2 estudios clínicos placebo-controlados de 18 meses de duración en pacientes con Trastorno Bipolar I según DSM-IV. El médico que elija utilizar lamotrigina por períodos mayores a 18 meses deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

ACCION FARMACOLÓGICA

El mecanismo exacto de la acción anticonvulsivante de lamotrigina es desconocido. Un mecanismo propuesto involucra el efecto en los canales de sodio. Estudios farmacológicos in vitro sugieren que lamotrigina inhibe los canales de sodio voltajes sensitivos, estabilizando así las membranas neuronales y consecuentemente modula la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios (por ej. glutamato y aspartato).

A pesar de que se desconoce su importancia en el uso humano, los siguientes datos caracterizan la actividad de lamotrigina en ensayos de ligadura a receptores. Lamotrigina tiene un débil efecto inhibitorio en el receptor 5HT₃ de serotonina (IC₅₀ = 18 μM). No

muestra una afinidad de alta ligadura (IC₅₀ >100 μM) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosina A1, A2, adrenérgico α1, α2 y β, dopamina D1 y D2; gama aminobutírico (GABA) A y B; histamina H1; opioide KAPPA; acetilcolina muscarínica y serotonina 5HT₂. Los estudios no pudieron detectar un efecto de lamotrigina en los canales de calcio dihidropiridina sensibles. Tiene efectos débiles en el receptor opioide sigma (IC₅₀ = 145 μM). Lamotrigina tampoco inhibió la captación de norepinefrina, dopamina, serotonina o ácido aspártico (IC>100 μM). Lamotrigina in vitro inhibió la dihidrofolato reductasa, una enzima que cataliza la reducción de dihidro a tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima puede interferir con la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059928-APN-DERIVACION MAT

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de lamotrigina ha sido estudiada en pacientes con epilepsia, en sujetos jóvenes y ancianos sanos, y también en voluntarios con enfermedad renal. Los parámetros farmacocinéticos para pacientes pediátricos y adultos y para voluntarios sanos se resumen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1- Parámetros farmacocinéticos medios* en pacientes adultos con epilepsia o voluntarios sanos

Población adulta en estudio	Nro de sujetos	T _{max} : tiempo de concentración plasmática máxima (h)	T _{1/2} : Eliminación vida media (h)	Cl/F: Clearance plasmático aparente (ml/min/kg)
Pacientes tomando drogas antiepilépticas inductoras de enzimas (DAEIE)**				
Dosis única de Lamotrigina	24	2.3 (0.5-5.0)	14.4 (6.4-30.4)	1.10 (0.51-2.22)
Dosis múltiple de Lamotrigina	17	2.0 (0.75-5.93)	12.6 (7.5-23.1)	1.21 (0.66-1.82)
Pacientes tomando DAEIE + Acido valproico (AV)				
Dosis única de lamotrigina	25	3.8 (1.0-10.0)	27.2 (11.2-51.6)	0.53 (0.27-1.04)
Pacientes tomando solo Acido valproico (AV)				
Dosis única de lamotrigina	4	4.8 (1.8-8.4)	58.8 (30.5-88.8)	0.28 (0.16-0.40)
Voluntarios sanos tomando Acido valproico				
Dosis única de lamotrigina	6	1.8 (1.0-4.0)	48.3 (31.5-88.6)	0.30 (0.14-0.42)
Dosis múltiple de lamotrigina	18	1.9 (0.5-3.5)	70.3 (41.9-113.5)	0.18 (0.12-0.33)
Voluntarios sanos que no toman otra medicación				
Dosis única de lamotrigina	179	2.2 (0.25-12.0)	32.8 (14.0-103.0)	0.44 (0.12-1.10)
Dosis múltiple de lamotrigina	36	1.7 (0.5-4.0)	25.4 (11.6-61.6)	0.58 (0.24-1.15)

* La mayoría de los parámetros medios determinados en cada estudio tuvo coeficientes de variación entre 20% y 40% para vida media y Cl/F y entre 30% y 70% para t_{max}. Los valores medios totales fueron calculados de estudios individuales medios que fueron evaluados basándose en el número de pacientes y voluntarios en cada estudio. Los números entre paréntesis debajo de cada parámetro medio representan el promedio de valores individuales de voluntario/paciente a lo largo de los estudios.

** DAEIE: drogas antiepilépticas inductoras enzimáticas como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona.

El clearance aparente de lamotrigina es afectado por la coadministración de DAEs (drogas antiepilépticas). Lamotrigina se elimina más rápidamente en pacientes que han tomado DAEs hepáticas incluyendo carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona. La mayoría de la experiencia clínica deriva de esta población.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049476-APN-DERIVACION MAT

El ácido valproico, sin embargo, disminuye el clearance aparente de lamotrigina, ya sea dado con o sin DAEIEs. Por lo tanto, si lamotrigina debe administrarse en pacientes recibiendo AV, deberá reducirse la dosis, a menos de la mitad de la dosis usada en pacientes que no reciben AV. (Ver Posología y forma de administración y Precauciones: Interacciones con drogas).

Absorción: Lamotrigina es rápida y completamente absorbida luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso insignificante (biodisponibilidad absoluta 98%). La biodisponibilidad no es afectada por los alimentos.

Distribución: La estimación del volumen medio aparente de distribución (Vd/F) de lamotrigina luego de la administración oral oscila entre 0.9 a 1.3 L/kg. El Vd/F es independiente de la dosis y es similar en la dosis única o múltiple tanto en pacientes con epilepsia como en voluntarios sanos.

Unión a proteínas: los resultados de estudios in vitro demuestran que lamotrigina se une en un 55% a las proteínas plasmáticas humanas en concentraciones plasmáticas de lamotrigina de 1 a 10 mcg/mL. Debido a que lamotrigina no posee una unión plasmática elevada, las interacciones clínicas con otras drogas debido a la competencia por la unión a proteínas no es conocida. La unión a proteínas plasmáticas no cambia en presencia de concentraciones terapéuticas de fenitoína, fenobarbital o ácido valproico. Lamotrigina no desplaza otras drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) de la unión a proteínas.

Disposición de la droga: Lamotrigina es metabolizada predominantemente por la conjugación de ácido glucurónico, el metabolito principal es un 2-N-glucorónico conjugado inactivo. Luego de la administración oral de 240 mg de ¹⁴C-lamotrigina (15 µCi) a 6 voluntarios sanos, 94% fue recuperado en orina y 2% heces. La radioactividad de lamotrigina encontrada en orina fue: sin cambios (10%), 2-N-glucorónico (76%), 5-N-glucorónico (10%), 2-N-metilm metabolito (0.14%) y otros metabolitos menores no identificados (4%).

Inducción enzimática: No han sido sistemáticamente evaluados los efectos de lamotrigina en familias específicas de isoenzimas de oxidasas de función mixta.

Luego de administraciones múltiples (150 mg dos veces al día) a voluntarios que no tomaban otra medicación, lamotrigina indujo su propio metabolismo, resultando en un 25% de disminución de T_{1/2} y en un 37% de incremento de Cl/F en estado estable comparado con los valores obtenidos en los mismos voluntarios con dosis única.

La inducción propia de lamotrigina puede no ocurrir si lamotrigina es dada como terapia adyuvante en pacientes que reciben DAEIEs.

Proporcionalidad de droga: en voluntarios sanos que no recibían otra medicación y que recibieron dosis única, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina aumentaron en proporción directa a la dosis administrada sobre el promedio de 50 a 400 mg. **Eliminación:** ver tabla 1.

Poblaciones especiales:

Pacientes con Insuficiencia renal: en voluntarios con insuficiencia renal crónica (clearance promedio de creatinina=13 ml/min) y en individuos hemodializados que recibieron 100 mg de lamotrigina, la vida media plasmática promedio fue de 42.9 hs

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059528-APN-DERM#ANMAT

(insuficiencia renal crónica), 13.0 hs (durante hemodiálisis) y 57.4 hs (entre hemodiálisis) comparado con 26.2 hs de los voluntarios sanos.

Enfermedad hepática: el clearance medio aparente de lamotrigina luego de una dosis única de 100 mg en sujetos con disfunción hepática moderada a severa fue de 0.31, 0.24 o 0.10 ml/kg/min en pacientes con Grado A, B o C (Clasificación Child-Pugh) de deterioro hepático, respectivamente, comparado con 0.34 ml/kg/min en los controles sanos. La vida media de lamotrigina fue de 36; 60 o 110 horas en pacientes con Grado A, B o C de deterioro hepático respectivamente versus 32 horas en controles sanos.

Edad: Pacientes pediátricos: La farmacocinética de lamotrigina luego de una dosis única de 2mg/kg fue evaluada en pacientes pediátricos (de 10 meses a 11 años) con epilepsia. Todos los pacientes recibían terapia concomitante con otros antiepilépticos. Los parámetros de farmacocinética para pacientes pediátricos están resumidos en la tabla 2. Como en los adultos, la eliminación de lamotrigina en pacientes pediátricos fue igualmente afectada por el uso concomitante de drogas antiepilépticas.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios en pacientes pediátricos con epilepsia.

Población pediátrica en estudio	Nro sujetos	T _{max} (h)	T ½ (h)	Cl/F (ml/min/kg)
10 meses a 5.3 años				
Pacientes tomando DAEIEs	10	3.0 (1.0-5.9)	7.7 (5.7-11.4)	3.62 (2.44-5.28)
Pacientes tomando DAEs sin conocimiento de efecto metabolizador de enzimas	7	5.2 (2.9-6.1)	19.0 (12.9-27.1)	1.2 (0.75-2.42)
Pacientes tomando solo AV	8	2.9 (1.0-6.0)	44.9 (29.5-52.5)	0.47 (0.23-0.77)
5-11 años				
Pacientes tomando DAEIEs	7	1.6 (1.0-3.0)	7.0 (3.8-9.8)	2.54 (1.35-5.58)
Pacientes tomando DAEIEs mas AV	8	3.3 (1.0-6.4)	19.1 (7.0-31.2)	0.89 (0.39-1.93)
Pacientes tomando solo AV	3	4.5 (3.0-6.0)	65.8 (50.7-73.7)	0.24 (0.21-0.26)
13-18 años				
Pacientes tomando DAEIEs	11	**	**	1.3
Pacientes tomando DAEIEs mas AV	8	**	**	0.5
Pacientes tomando solo AV	4	**	**	0.3

** Parámetros no estimados

Ancianos: la farmacocinética de lamotrigina luego de una dosis única de 150 mg fue evaluada en sujetos sanos entre 65 y 76 años de edad (clearance promedio de creatinina =61 ml/min). La vida media promedio de lamotrigina en estos sujetos fue de 31.2 horas (el clearance promedio fue de 0.40 ml/min/kg (promedio 0.26 a 0.48 ml/min/kg).

Sexo : El clearance de lamotrigina no es afectado por la diferencia de sexos.

Raza: El clearance aparente de lamotrigina fue 25% menor en no caucásicos.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059576-APN-DGRM/ANMAT

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

EPILEPSIA

Dosis en monoterapia.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis inicial recomendada como monoterapia es de 25 mg una vez por día durante dos semanas; seguido de 50 mg una vez al día por otras dos semanas. La dosis usual de mantenimiento para lograr un resultado óptimo es de 100-200 mg/día en una o dos tomas diarias. Algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 500 mg/díarios de lamotrigina para obtener la respuesta deseada. La dosis inicial y las subsecuentes dosis escalonadas no deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (Ver precauciones y advertencias).

Niños de 2 a 12 años: No se recomienda iniciar el tratamiento, como monoterapia, en pacientes pediátricos recientemente diagnosticados.

Dosis en terapia de adición o terapia adjunta.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis inicial de lamotrigina en aquellos pacientes que estén tomando DAEIEs (ejemplo fenitoína, carbamazepina) con o sin otras DAEs (excepto valproato) es de 50 mg una vez al día durante 2 semanas, siguiendo con 100 mg diarios administrados en 2 dosis durante 2 semanas más. La dosis usual de mantenimiento para obtener una respuesta óptima es de 200-400 mg/día divididos en 2 dosis.

En aquellos pacientes que están tomando valproato con o sin otras DAEs, la dosis inicial de lamotrigina es de 25 mg en días alternos, durante 2 semanas, siguiendo con 25 mg una vez al día durante 2 semanas más. La dosis usual de mantenimiento para lograr una óptima respuesta es de 100-200 mg/día administrados una vez al día o divididos en 2 dosis. La dosis inicial recomendada y las subsecuentes dosis escalonadas no deben ser excedidas, debido al riesgo de erupción (Ver precauciones y advertencias).

Niños de 2 a 12 años: La dosis inicial de lamotrigina en aquellos pacientes que estén tomando DAEIEs (ejemplo fenitoína, carbamazepina) con o sin otras DAEs (excepto valproato) es de 0,6 mg/kg/día administrado en dos dosis, durante 2 semanas, luego, 1.2 mg/kg/día en dos dosis por dos semanas más. La dosis usual de mantenimiento utilizada para obtener un óptimo resultado es de 5-15 mg/kg/día administrada en 2 dosis. En aquellos pacientes que estén tomando valproato con o sin otras DAEs, la dosis inicial de lamotrigina es de 0,15 mg/kg/día, administrado una vez al día durante 2 semanas. Luego, 0,3 mg/kg/día administrado una vez al día por dos semanas más. La dosis usual de mantenimiento utilizada para obtener óptimos resultados es de 1-5 mg/kg/día, administrado una vez al día o dividido en dos dosis. No debe excederse la dosis inicial recomendada.

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

Niños menores de 2 años: La información de la que se dispone sobre la eficacia y seguridad de lamotrigina como terapia complementaria de crisis parciales en niños de edades comprendidas entre 1 mes y 2 años es limitada. No se dispone de información en niños menores de 1 mes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Epilepax en niños menores de 2 años. En caso de que, en base a las necesidades clínicas, se

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80059526-APN-DERMA/NM/MAT

tomará la decisión de iniciar el tratamiento en esta población, deben consultarse las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**.

Ancianos: La información sobre el uso de lamotrigina es limitada. No hay evidencias que sugieran que la respuesta difiere de la población joven. Sin embargo, estos pacientes deberán ser tratados con cautela.

Insuficiencia renal: En estudios de dosis única en sujetos con insuficiencia renal terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, puede esperarse acumulación de metabolitos glucurónidos, por lo que debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. La dosis inicial, el escalonamiento de dosis y la dosis de mantenimiento deberán ser reducidos un 50% en la insuficiencia hepática moderada (Child Pugh grado B) y un 75% en la insuficiencia hepática severa (Child Pugh grado C).

El escalonamiento y el mantenimiento de la dosis deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

Forma de Administración: Los comprimidos de EPILEPAX pueden ser tragados enteros junto con agua o jugo de frutas, pueden ser masticados, o disueltos (dispersados) en agua o jugo de frutas inmediatamente antes de ser ingeridos.

Cuando se elija masticar los comprimidos, se aconseja ingerir un poco de agua o jugo de frutas inmediatamente después para asegurar una completa administración de la dosis.

Cuando se elija disolver los comprimidos, se aconseja agregar un poco de agua o jugo de frutas (en una cuchara o un vaso pequeño) suficiente como para cubrir el comprimido. Luego de 1 minuto, cuando el comprimido se haya disuelto completamente, se debe revolver la solución unos pocos segundos e ingerirla inmediatamente y de manera completa.

No deben administrarse cantidades parciales de la tableta dispersada.

DESORDEN BIPOLAR

El objetivo del tratamiento de mantenimiento con lamotrigina es demorar el tiempo de aparición de los episodios de trastornos del estado de ánimo (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos) en pacientes tratados por trastornos agudos del estado de ánimo con terapia standard. La dosis objetivo de lamotrigina es de 200 mg/día (100 mg/ día en combinación con valproato y 400 mg/día en combinación con carbamazepina y otras drogas inductoras de enzimas). En estudios clínicos, se evaluaron dosis de hasta 400 mg/día como monoterapia, sin embargo no se encontraron beneficios adicionales con la dosis de 400 mg/día comparada con la de 200 mg/día. Por esta razón, no se recomiendan las dosis mayores a 200 mg/día. El tratamiento con lamotrigina se inicia, basándose en la medicación actual, de acuerdo al régimen detallado en la tabla 3. Si se discontinúan otras medicaciones psicotrópicas luego de la estabilización, deberá ajustarse la dosis de lamotrigina. Para los pacientes que discontinuaron el valproato la dosis de lamotrigina deberá duplicarse

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castellí 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049470-APN-DEMA/ANMAT

durante un período de 2 semanas y los aumentos deberán ser iguales en cada semana. (Ver tabla 4). Para los pacientes que discontinuaron carbamazepina u otras drogas inductoras de enzimas, la dosis de lamotrigina deberá mantenerse constante durante la primera semana y luego deberá disminuirse a la mitad durante un período de 2 semanas y con decrementos similares en cada semana. (Ver tabla 4) La dosis de lamotrigina deberá luego ser ajustada hasta la dosis objetivo clínicamente indicada (200 mg/día).

Si otras drogas son incorporadas, la dosis de lamotrigina puede necesitar ser ajustada. En particular, la incorporación de valproato requiere la reducción de la dosis de lamotrigina (ver Precauciones - Interacciones con drogas).

Debido al incremento del riesgo de rash, la dosis inicial recomendada y los ajustes subsiguientes en la dosis de lamotrigina no deberán ser excedidos.

Tabla 3- Régimen de aumentos de lamotrigina en pacientes con desorden bipolar

	Para pacientes que no toman carbamazepina (u otras drogas inductoras de enzimas) o valproato	Para pacientes que toman valproato	Para pacientes que toman carbamazepina (u otras drogas inductoras de enzimas) y que no toman valproato
Semanas 1 y 2	25 mg diarios	25 mg día por medio	50 mg diarios
Semanas 3 y 4	50 mg diarios	25 mg diarios	100 mg diarios en dosis divididas
Semana 5	100 mg diarios	50 mg diarios	200 mg diarios en dosis divididas
Semana 6	200 mg diarios	100 mg diarios	300 mg diarios en dosis divididas
Semana 7	200 mg diarios	100 mg diarios	Hasta 400 mg diarios en dosis divididas

Tabla 4. Ajustes de dosis de lamotrigina para pacientes con desorden bipolar luego de la discontinuación de medicación psicotrópica.

	Discontinuación de drogas psicotrópicas excluyendo valproato, carbamazepina, u otras drogas inductoras de enzimas	Luego de la discontinuación de valproato	Luego de la discontinuación de carbamazepina u otras drogas inductoras de enzimas.
		Dosis habitual de lamotrigina (mg/día) 100	Dosis habitual de lamotrigina (mg/día) 400
Semana 1	Mantenimiento de la dosis habitual	150	400
Semana 2	Mantenimiento de la dosis habitual	200	300

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80059520-APN-DERMANMAT

Semana 3 en adelante	Mantenimiento de la dosis habitual	200	200
----------------------	------------------------------------	-----	-----

No hay evidencia disponible acerca de la cantidad de tiempo adecuado para el tratamiento con lamotrigina.

Estrategia de discontinuación en desorden bipolar: como con otros DAEs, lamotrigina no debe ser abruptamente discontinuada. En los estudios controlados no hubo incremento en la incidencia, tipo o severidad de efectos adversos luego de la abrupta discontinuación de lamotrigina. En estudios clínicos en pacientes con desorden bipolar, 2 pacientes experimentaron convulsiones inmediatamente luego de la interrupción abrupta del tratamiento con lamotrigina. Sin embargo, había factores confusos que podrían haber contribuido a la aparición de convulsiones en estos pacientes bipolares. La discontinuación de lamotrigina deberá involucrar una etapa de reducción de dosis durante al menos 2 semanas (aproximadamente 50% por semana) a menos que por razones de seguridad se requiera una rápida discontinuación del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES.

Lamotrigina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lamotrigina y/o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

ERUPCIÓN CUTÁNEA

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente se han producido dentro de las primeras ocho semanas después del inicio del tratamiento con lamotrigina. La mayoría de las erupciones cutáneas son leves y autolimitadas; sin embargo, también se han notificado erupciones graves que requieren hospitalización y suspensión de la lamotrigina.

Estos han incluido erupciones potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y controlar de cerca las reacciones cutáneas.

En adultos que participan de estudios que utilizan las actuales recomendaciones de dosificación de lamotrigina, la incidencia de erupciones cutáneas graves es aproximadamente de 1 en 500 en pacientes con epilepsia. Aproximadamente la mitad de estos casos han sido reportados como síndrome de Stevens-Johnson (1 en 1000). En ensayos clínicos en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de erupción grave es de aproximadamente 1 en 1000.

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

En los niños, la presentación inicial de una erupción se puede confundir con una infección; los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción al tratamiento

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-00059328-APN-DERMAT

con lamotrigina en niños que desarrollan síntomas de erupción y fiebre durante las primeras ocho semanas de tratamiento.

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

- altas dosis iniciales de lamotrigina y excediendo la escalada de dosis recomendada de terapia con lamotrigina
- uso concomitante de valproato

También se debe tener precaución cuando se trata a pacientes con antecedentes de alergia o exantema a otros DAE, ya que la frecuencia de erupción no grave después del tratamiento con lamotrigina fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin ese historial.

Los mejores resultados en el manejo de SJS y TEN provienen del diagnóstico precoz y la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción deben evaluarse rápidamente y la lamotrigina debe suspenderse inmediatamente, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el tratamiento con lamotrigina. Se recomienda que la lamotrigina no se reinicie en pacientes que han suspendido debido a la erupción asociada con el tratamiento previo con lamotrigina a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo. Si el paciente ha desarrollado SJS, TEN o DRESS con el uso de lamotrigina, el tratamiento con lamotrigina no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

El sarpullido también se ha informado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado a un patrón variable de síntomas sistémicos que incluye fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías de la sangre y el hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y, en raras ocasiones, puede provocar coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque la erupción no sea evidente. Si dichos signos y síntomas están presentes, se debe evaluar al paciente inmediatamente y suspender la administración de lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

EMPEORAMIENTO CLÍNICO Y RIESGO DE SUICIDIO

Se ha informado acerca de la ideación y el comportamiento suicida en pacientes tratados con DAE en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo de lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos de ideación suicida y comportamientos y se debe considerar el tratamiento apropiado. Debe advertirse a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que consulten con un médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059570-APN-DEMAANMAT

En pacientes con trastorno bipolar, el empeoramiento de los síntomas depresivos y / o la aparición de tendencias suicidas pueden ocurrir ya sea que tomen medicamentos para el trastorno bipolar o no, incluida la lamotrigina. Por lo tanto, los pacientes que reciben lamotrigina para el trastorno bipolar deben controlarse estrechamente para detectar el empeoramiento clínico (incluido el desarrollo de nuevos síntomas) y la tendencia suicida, especialmente al comienzo de un ciclo de tratamiento o en el momento de los cambios de dosis. Ciertos pacientes, como aquellos con un historial de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, pueden tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo posiblemente suspender el medicamento, en pacientes que experimentan empeoramiento clínico (incluido el desarrollo de nuevos síntomas) y / o la aparición de ideación / comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de inicio abrupto, o no fueron parte de los síntomas iniciales del paciente.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de la lamotrigina

El uso de una combinación de etinilestradiol / levonorgestrel (30 µg / 150 µg) aumenta el aclaramiento de la lamotrigina aproximadamente dos veces, lo que resulta en una disminución de los niveles de lamotrigina. Una disminución en los niveles de lamotrigina se ha asociado con la pérdida del control de las convulsiones. Después de la titulación, se necesitarán dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) en la mayoría de los casos para lograr una respuesta terapéutica máxima. Al suspender los anticonceptivos hormonales, el aclaramiento de lamotrigina puede reducirse a la mitad. Los aumentos en las concentraciones de lamotrigina pueden estar asociados con eventos adversos relacionados con la dosis. Los pacientes deben ser monitoreados con respecto a esto.

En mujeres que aún no toman un inductor de glucuronidación con lamotrigina y toman un anticonceptivo hormonal que incluye una semana de tratamiento inactivo (por ejemplo, "semana libre de píldoras"), se producirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de tratamiento inactivo (ver la sección "Posología y forma de administración"). Las variaciones en los niveles de lamotrigina de este orden pueden asociarse con efectos adversos. Por lo tanto, se debe considerar el uso de anticonceptivos sin una semana libre de píldoras, como terapia de primera línea (por ejemplo, anticonceptivos hormonales continuos o métodos no hormonales).

La interacción entre otros tratamientos anticonceptivos orales o TRH y lamotrigina no se ha estudiado, aunque pueden afectar de forma similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Aprobado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049428-APN-DEMA#ANMAT

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

En la mayoría de los casos puede ser necesario incrementar la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta el doble. Desde el inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, se recomienda incrementar la dosis de lamotrigina de 50 a 100 mg/día cada semana, dependiendo de la respuesta clínica individual. No se debe superar este incremento de dosis, salvo que la respuesta clínica justifique la utilización de incrementos mayores. Se recomienda realizar mediciones de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después del inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, para confirmar que la concentración basal de lamotrigina se mantiene. En caso necesario, deberá modificarse adecuadamente la dosis de lamotrigina. En aquellas mujeres que tomen anticonceptivos hormonales cuya pauta posológica incluya una semana de intervalo libre de toma del anticonceptivo, se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles séricos de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento p.ej.: en los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre de toma del anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).

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

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

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

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

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castell 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IF-2019-00049420-APN-DERIVAMAT

Efectos de la lamotrigina sobre la eficacia anticonceptiva

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administran lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación de etinilestradiol / levonorgestrel), hay un aumento modesto en el aclaramiento de levonorgestrel y cambios en la FSH y LH. El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria ovárica es desconocido. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que estos cambios provoquen una disminución de la eficacia anticonceptiva en algunos pacientes que toman preparados hormonales con lamotrigina. Por lo tanto, se debe instruir a los pacientes para que informen rápidamente los cambios en su patrón menstrual, es decir, hemorragia intermenstrual.

DIHIDROFOLATO REDUCTASA

La lamotrigina tiene un ligero efecto inhibitor sobre la ácido dihidrofólico reductasa, por lo que existe la posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, la lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio o concentraciones de folato en suero o glóbulos rojos hasta 1 año o concentraciones de folato en eritrocitos durante hasta 5 años.

INSUFICIENCIA RENAL

En estudios de dosis única en sujetos con insuficiencia renal en etapa terminal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, es de esperarse la acumulación del metabolito glucurónico; por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes que toman otras preparaciones que contienen lamotrigina

La lamotrigina no debe administrarse a pacientes que estén siendo tratados actualmente con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar a un médico.

DESARROLLO EN NIÑOS

No existen datos sobre el efecto de la lamotrigina sobre el crecimiento, la maduración sexual y los desarrollos cognitivos, emocionales y conductuales en los niños.

PRECAUCIONES RELACIONADAS CON LA EPILEPSIA

Al igual que con otros DAE, la retirada abrupta de lamotrigina puede provocar ataques de rebote. A menos que las preocupaciones de seguridad (por ejemplo, erupción cutánea) requieran un retiro abrupto, la dosis de lamotrigina debe reducirse gradualmente durante un período de dos semanas.

Existen informes en la literatura que indican que las convulsiones convulsivas graves, incluido el estado epiléptico, pueden dar lugar a rabdomiolisis, disfunción multiorgánica y coagulación intravascular diseminada, a veces con desenlace fatal. Casos similares han ocurrido en asociación con el uso de lamotrigina.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049478-APN-DERMA#ANMAT

Puede observarse un empeoramiento clínicamente significativo de la frecuencia de las convulsiones en lugar de una mejoría. En pacientes con más de un tipo de ataque, el beneficio observado de control para un tipo de ataque debe ponderarse contra cualquier empeoramiento observado en otro tipo de ataque.

Los datos sugieren que una respuesta en combinación con inductores enzimáticos es menor que en combinación con agentes antiepilépticos que no inducen enzimas. La razón no está clara.

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

La administración de lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas.

PRECAUCIONES RELACIONADAS CON EL TRASTORNO BIPOLAR

Niños y adolescentes menores de 18 años

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

ECG tipo Brugada

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

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

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

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

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

Interacciones Medicamentosas.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00659528-APN-DERMA#NMMAT

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

Interacciones con fármacos antiepilépticos:

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

Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona: inducen las enzimas responsables del metabolismo hepático de fármacos, inducen la glucuronidación de lamotrigina y aumentan su metabolismo. Se han notificado efectos adversos que afectan al sistema nervioso central como mareo, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas, en pacientes en tratamiento con lamotrigina a los que se les administró carbamazepina. Estos efectos normalmente desaparecen cuando se reduce la dosis de carbamazepina.

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

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049578-APN-DER#ANMAT

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

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

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

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

Interacciones con psicofármacos:

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

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

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

Risperidona: la administración de dosis orales múltiples de 400 mg al día de lamotrigina no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de risperidona administrada en una única dosis de 2 mg a 14 voluntarios adultos sanos. Tras la administración conjunta de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios notificaron somnolencia en comparación con 1 de cada 20 cuando se administró sólo risperidona, y no se notificó ningún caso cuando se administró solo lamotrigina. Aripiprazol: en un estudio de 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I, que recibieron un régimen establecido de lamotrigina (100-400 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol desde 10 mg/día hasta los 30 mg/día durante un período de 7 días y se continuó una vez al día durante 7 días más. Se observó una disminución media en la $C_{m\acute{a}x}$ y en la ABC de lamotrigina de aproximadamente un 10%. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059578-APN-DGRM#NMAT

Interacciones con otros fármacos:

Lopinavir/Ritonavir:

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

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

Atazanavir/Ritonavir:

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

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

Rifampicina: en un estudio en 10 voluntarios hombres, rifampicina (600 mg/día durante 5 días) incrementó significativamente (aproximadamente 2 veces), el clearance aparente de una dosis única de 25 mg de lamotrigina (el ABC disminuyó aproximadamente 40%). Interacciones con inhibidores de folato: lamotrigina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Debe tenerse en cuenta esta acción cuando se indiquen otras medicaciones que inhiben el metabolismo del folato.

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

Interacciones con anticonceptivos orales:

Efecto de los anticonceptivos orales sobre lamotrigina: en un estudio en 16 voluntarias, una preparación anticonceptiva oral conteniendo 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel incrementó el clearance aparente de lamotrigina (300 mg/día) aproximadamente 2 veces, con una disminución promedio del ABC del 52% y de la C_{máx} del 39%. En este estudio, la concentración plasmática valle de lamotrigina se

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00699528-APN-DERMA/ANMAT

incrementó gradualmente y fue aproximadamente 2 veces superior en promedio al finalizar la semana del tratamiento inactivo, en comparación con la concentración valle de lamotrigina al finalizar la semana de ciclo hormonal activo. Incrementos pasajeros graduales en los niveles de lamotrigina ocurrirán durante la semana de tratamiento hormonal inactivo en mujeres no tratadas al mismo tiempo con drogas que incrementen el clearance de lamotrigina (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, o rifampicina). El incremento en los niveles de lamotrigina será mayor si la dosis de lamotrigina se incrementa en los días anteriores o durante la semana libre de tratamiento hormonal.

Efecto de lamotrigina sobre los anticonceptivos orales: la coadministración de lamotrigina (300 mg/día) no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol en un anticonceptivo oral conteniendo 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel. Se verificó una disminución promedio en el ABC y la $C_{máx}$ del componente levonorgestrel del 19% y 12%, respectivamente. La medición de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 voluntarias, aunque la medición de la concentración plasmática de FSH, LH y estradiol indicó alguna pérdida de la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-ovario. El efecto de dosis de lamotrigina distintas a 300 mg/día no ha sido estudiado. El significado clínico de estos cambios hormonales sobre la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, la posibilidad de una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunos pacientes no puede ser excluida. En consecuencia, las pacientes deberán ser instruidas de reportar inmediatamente cualquier cambio en su patrón menstrual (ej. hemorragia intermenstrual).

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

Carcinogénesis.

No hubo evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratas y ratones, luego de la administración oral de lamotrigina hasta 2 años a la máxima dosis tolerada (30 mg/kg/día para ratones y 10-15 mg/kg/día ratas, dosis equivalentes a 90 mg/m² y 60-90 mg/m² respectivamente).

Las concentraciones plasmáticas fueron de 1-4 mcg/ml en el ratón y de 1-10 mcg/ml en la rata. La concentración plasmática asociada con la dosis recomendada humana de 300-500 mg/día están en el rango de 2-5 µg/ml, pero se han registrado concentraciones tan altas como 19 µg/ml.

Mutagenicidad.

Lamotrigina no fue mutagénica en presencia o ausencia de activación metabólica cuando se probó en dos ensayos de mutación genética (la prueba de Ames y el ensayo in vitro del linfoma de ratones). En dos ensayos citogénicos (ensayo linfocito humano in vitro y el de médula ósea en rata in vivo) la lamotrigina no aumentó la incidencia de anomalías cromosómicas estructurales o numéricas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-0009978-APN-DERIVANMAT

Fertilidad.

No se detectó evidencia de alteraciones de la fertilidad en ratas que recibieron una dosis oral de lamotrigina hasta 2.4 veces la más alta que la de mantenimiento humana de 8.33 mg/kg/día ó 0.4 veces la dosis humana en mg/m². No se conoce el efecto de lamotrigina en la fertilidad humana.

Embarazo.*Riesgo relacionado con fármacos antiepilépticos*

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

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

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos de embarazo tienen resultados documentados en más de 2.000 mujeres expuestas a monoterapia con lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas mayores, aunque los datos son todavía demasiado limitados para excluir un aumento moderado en el riesgo de hendiduras bucales. Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo.

Si el tratamiento con lamotrigina se considera necesario durante el embarazo, se recomienda la dosis terapéutica más baja posible.

La lamotrigina tiene un ligero efecto inhibitor sobre la ácido dihidrofólico reductasa y, por lo tanto, podría conducir a un mayor riesgo de daño embriofetal al reducir los niveles de ácido fólico. Se puede considerar la ingesta de ácido fólico al planificar el embarazo y durante el embarazo temprano.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y / o el efecto terapéutico. Se han recibido informes de niveles plasmáticos de lamotrigina disminuidos durante el embarazo con un riesgo potencial de pérdida del control de las crisis. Después del nacimiento, los niveles de lamotrigina pueden aumentar rápidamente con el riesgo de eventos adversos relacionados con la dosis. Por lo tanto, las concentraciones séricas de lamotrigina deben controlarse antes, durante y después del embarazo, así como poco después del nacimiento. Si es necesario, la dosis debe adaptarse para mantener la concentración sérica de lamotrigina al mismo nivel que antes del embarazo, o adaptarse de acuerdo con la respuesta clínica. Además, los efectos indeseables relacionados con la dosis deben controlarse después del nacimiento.

Lactancia.

Se ha informado que la lamotrigina pasa a la leche materna en concentraciones muy variables, lo que da como resultado niveles totales de lamotrigina en bebés de hasta aproximadamente el 50% de los de la madre. Por lo tanto, en algunos bebés

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059326-APN-DERMA#ANMAT

amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden alcanzar niveles en los que se producen efectos farmacológicos. Entre un grupo limitado de bebés expuestos, no se observaron efectos adversos.

Los beneficios potenciales de la lactancia deben sopesarse frente al riesgo potencial de que se produzcan efectos adversos en el lactante. En caso de que una mujer decida amamantar mientras está bajo tratamiento con lamotrigina, el niño debe ser monitoreado para detectar efectos adversos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Como hay una variación individual en respuesta a todas las terapias con DAE, los pacientes que toman lamotrigina para tratar la epilepsia deben consultar a su médico sobre los temas específicos de la conducción y la epilepsia.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dos estudios voluntarios han demostrado que el efecto de la lamotrigina en la coordinación motora visual fina, los movimientos oculares, la influencia corporal y los efectos sedantes subjetivos no difiere del placebo. En ensayos clínicos con lamotrigina, se han notificado reacciones adversas de carácter neurológico, como mareos y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben ver cómo les afecta la terapia con lamotrigina antes de conducir o manejar maquinaria.

Intolerancia a la lactosa

Epilepax 5 mg contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp Lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no debieran tomar esta medicación.

REACCIONES ADVERSAS.

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

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IF-2019-00059520-APN-DEMAANMAT

Clasificación por sistemas de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anomalías hematológicas ¹ incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis	Muy raras
	Linfadenopatía ¹	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de hipersensibilidad ² (incluyendo síntomas tales como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías de la sangre e hígado, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico)	Muy raras
	Hipogammaglobulinemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Agresividad, irritabilidad	Frecuentes
	Confusión, alucinaciones, tics	Muy raras
	Pesadillas	Frecuencia no conocida

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059520-APN-DERIVANMAT

Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^{TS}	Muy frecuentes
	Somnolencia ^{TS} , mareo ^{TS} , temblor [†] , insomnio [†] , agitación ^S	Frecuentes
	Ataxia [†]	Poco frecuentes
	Nistagmo [†]	Raras
	Inestabilidad, alteraciones del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson ³ , efectos extrapiramidales, coreoatetosis [†] , aumento en la frecuencia de convulsiones	Muy raras
	Meningitis aséptica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	Raras
Trastornos oculares	Diplopía [†] , visión borrosa [†]	Poco frecuentes
	Conjuntivitis	Raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas [†] , vómitos [†] , diarrea [†] , sequedad de boca ^S	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Fallo hepático, insuficiencia hepática ⁴ , aumento en los valores de las pruebas de función hepática	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ^{5S}	Muy frecuentes
	Alopecia	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson ^S	Raras
	Necrosis epidérmica tóxica	Muy raras
	Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos	Muy raras

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059478-APN-DEMA#ANMAT

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ⁵ Reacciones de tipo lupus	Frecuentes Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio [†] , dolor ⁵ , dolor de espalda ⁵	Frecuentes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

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

El riesgo global de aparición de erupción cutánea está altamente asociado con:
- dosis iniciales elevadas de lamotrigina que exceden la pauta de escalada de dosis recomendada (ver sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059528-APN-DGRM#NMMAT

- uso concomitante de valproato (ver sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la página de ANMAT <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o a la casilla de correo de farmacovigilancia de Ivax Argentina: Safety.Argentina@teva.com.ar

SOBREDOSIS

Experiencia de sobredosis en humanos: algunas sobredosis que involucran cantidades superiores a los 15g reportadas para lamotrigina, resultaron fatales. Las consecuencias para estas sobredosis fueron ataxia, nistagmus, incremento de las convulsiones, disminución de los niveles de la conciencia, coma, y dilatación del conducto intraventricular. En pacientes con sobredosis, también se ha observado ensanchamiento del QRS (retraso en la conducción intraventricular). Cuando la duración del ensanchamiento del QRS es mayor a 100 ms, puede asociarse a toxicidad más grave.

Manejo de la sobredosis: No hay antídotos específicos para lamotrigina. Si se sospecha sobredosis, se recomienda la hospitalización del paciente. Se indican cuidados de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Si se indicara, se debería inducir la emesis o lavado gástrico; se deberían tomar medidas usuales de prevención para las vías aéreas. Se debería tener en cuenta que lamotrigina se absorbe rápidamente (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se desconoce si la hemodiálisis es efectiva para extraer la lamotrigina de la sangre. En 6 pacientes con insuficiencia renal, cerca del 20% de la lamotrigina fue extraída por hemodiálisis durante 4 hs de sesión.

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

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

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

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos dispersables, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049478-APN-DERIV#ANMAT

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N° 51.023
Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica

Laboratorio IVAX ARGENTINA S.A.
Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00059520-APN-DEMA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-20059528-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-61741062- IVAX - Prospectos - Certificado N°51023

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.03 11:14:24 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.03 11:14:27 -0300

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EPILEPAX

LAMOTRIGINA

Comprimidos dispersables

5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 y 200 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido dispersable contiene:

Cada comprimido dispersable de Epilepax 5 mg contiene:

Lamotrigina	5,00 mg
Lactosa	40,00 mg
Lauril sulfato de sodio	0,05 mg
Aerosil 200	0,25 mg
Celulosa microcristalina	47,70 mg
Almidón glicolato sódico	4,00 mg
Sabor Cassis 502009 SPM	1,00 mg
Sacarina sódica	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 25 mg contiene:

Lamotrigina	25,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	7,20 mg
Carbonato de calcio	20,15 mg
Almidón glicolato sódico	2,40 mg
Povidona K30	0,75 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg
Sacarina sódica	0,60 mg
Esencia de cassis	0,60 mg
Lauril sulfato de sodio	0,30 mg
Crospovidona	2,40 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 50 mg contiene:

Lamotrigina	50,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	14,40 mg
Carbonato de calcio	40,30 mg
Almidón glicolato sódico	4,80 mg
Povidona K30	1,50 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg
Sacarina sódica	1,20 mg
Esencia de cassis	1,20 mg
Lauril sulfato de sodio	0,60 mg
Crospovidona	4,80 mg

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar IF-2018-00049190-APN-DERIV#ANMAT

Cada comprimido dispersable de Epilepax 100 mg contiene:

Lamotrigina	100,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	28,80 mg
Carbonato de calcio	80,60 mg
Almidón glicolato sódico	9,60 mg
Povidona K30	3,00 mg
Estearato de magnesio	2,40 mg
Sacarina sódica	2,40 mg
Esencia de cassis	2,40 mg
Lauril sulfato de sodio	1,20 mg
Crospovidona	9,60 mg

Cada comprimido dispersable de Epilepax 200 mg contiene:

Lamotrigina	200,00 mg
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	57,60 mg
Carbonato de calcio	161,20 mg
Almidón glicolato sódico	19,20 mg
Povidona K30	6,00 mg
Estearato de magnesio	4,80 mg
Sacarina sódica	4,80 mg
Esencia de cassis	4,80 mg
Lauril sulfato de sodio	2,40 mg
Crospovidona	19,20 mg

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

El principio activo de EPILEPAX es Lamotrigina.

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

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

- En adultos y adolescentes de 13 años de edad en adelante, lamotrigina puede utilizarse solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la epilepsia. Lamotrigina

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80049290-APN-DERMA/NM/MAT

también puede utilizarse junto con otros medicamentos para el tratamiento de las crisis que produce una enfermedad llamada Síndrome de Lennox-Gastaut.

- En niños entre 2 y 12 años de edad, lamotrigina puede utilizarse en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de las mismas enfermedades. También puede utilizarse sin combinar con otros medicamentos para el tratamiento de un tipo de epilepsia llamado crisis de ausencia típicas.

Lamotrigina también se usa para el tratamiento del trastorno bipolar.

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

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR EPILEPAX Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar EPILEPAX?

No tome Epilepax:

- **si es alérgico (hipersensible)** a la lamotrigina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- **Si es intolerante a la lactosa:** Epilepax 5 mg contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp Lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no debieran tomar esta medicación.

Si este es su caso **informe a su médico**, y no tome Epilepax.

Tenga especial cuidado con Epilepax.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Epilepax:

- **si tiene algún problema de riñón**
- **si en alguna ocasión le ha aparecido una erupción cutánea** después de tomar lamotrigina u otros medicamentos para el trastorno bipolar o la epilepsia
- **si en alguna ocasión ha tenido meningitis después de tomar lamotrigina**
- **si ya está tomando medicamentos que contienen lamotrigina.**

Si este es su caso, **informe a su médico**, quien decidirá disminuir la dosis o determinará que Epilepax no es adecuado para usted.

Información importante sobre reacciones que potencialmente pueden amenazar la vida

Un pequeño número de personas que toman Epilepax tienen reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar la vida, las cuales pueden conducir a problemas más graves si no son tratadas. Estas reacciones pueden incluir síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Es necesario que conozca los síntomas de estas reacciones y que esté pendiente de las mismas mientras esté tomando Epilepax.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80849290-APN-DERIVACION-MAT

Síndrome de Brugada

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

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

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

Pensamientos de autolesión o suicidio

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

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

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

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

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

Si está tomando Epilepax para la epilepsia:

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

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


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80049290-APN-DEMA#ANMAT

Toma de Epilepax con otros medicamentos:

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

Su médico necesita saber si está tomando otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia o para problemas de salud mental. Esto es para asegurarse de que toma la dosis correcta de Epilepax. Entre estos medicamentos se incluyen:

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

Informe a su médico si está utilizando alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos interaccionan con Epilepax o hacen más probable que las personas tengan efectos adversos. Estos incluyen:

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

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

Los anticonceptivos hormonales (como la píldora anticonceptiva) pueden afectar a la forma de actuar de Epilepax.

Puede que su médico le recomiende que utilice un anticonceptivo hormonal en concreto o que utilice otro método anticonceptivo distinto, como preservativos, diafragma o DIU. Si está tomando un anticonceptivo hormonal, como la píldora anticonceptiva, su médico puede realizarle un análisis de sangre para comprobar los niveles de Epilepax. Si está utilizando un anticonceptivo hormonal o si planea empezar a usar uno, **consulte con su médico**, ya que él le indicará cuáles son los métodos anticonceptivos más adecuados para usted.

Epilepax también puede afectar a la forma de actuar de los anticonceptivos hormonales, aunque es poco probable que disminuya la eficacia de estos. Si usted está utilizando un anticonceptivo hormonal y nota cambios en su ciclo menstrual, como sangrado intermenstrual o pérdidas entre menstruaciones: Informe a su médico. Estos pueden ser signos de que Epilepax está afectando a la forma de actuar de su anticonceptivo.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aporado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80949290-APN-DERMA/ANMAT

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **No debe dejar su tratamiento sin consultarlo con su médico.** Esto es particularmente importante si tiene epilepsia.
- El embarazo puede modificar la eficacia del tratamiento con Epilepax, por lo que puede necesitar que le hagan un análisis de sangre y le ajusten su dosis.
- Si Epilepax se toma durante los 3 primeros meses del embarazo, puede haber un pequeño aumento del riesgo de que se produzcan defectos de nacimiento, incluyendo labio y/o paladar hendido.
- Puede que su médico le aconseje tomar suplementos de **ácido fólico** si está planeando quedarse embarazada y también durante el embarazo.

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

Conducción y uso de máquinas

Epilepax puede causar mareos y visión doble.

No conduzca ni utilice máquinas a menos que esté seguro de no sentir estos efectos. Si tiene epilepsia, consulte a su médico la posibilidad de conducir o utilizar máquinas.

¿CÓMO DEBO TOMAR EPILEPAX?

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

¿Qué dosis de Epilepax debo tomar?

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

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

El médico le prescribirá una dosis baja al inicio del tratamiento y, de forma gradual, aumentará la dosis durante varias semanas hasta alcanzar la dosis más apropiada para usted (llamada *dosis efectiva*). **No tome nunca más cantidad de Epilepax de la que su médico le haya indicado.**

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar IF-2018-60049290-APN-DGRM#NMMA T

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

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

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

¿Cómo tomar la dosis de Epilepax?

Tome su dosis de Epilepax una o dos veces al día, según le haya aconsejado su médico. Pueden ser tomados con o sin alimentos.

Siempre tome la dosis completa que el médico le ha prescrito. Nunca tome parte del comprimido.

Su médico puede aconsejarle que empiece o deje de tomar otros medicamentos, dependiendo del problema por el que está siendo tratado y de la forma en que responde al tratamiento.

Los comprimidos masticables de Epilepax pueden tragarse enteros con un poco de agua, masticarse o añadirles agua para disolverlos.

Masticar el comprimido:

Es posible que, al masticar el comprimido, necesite beber un poco de agua para ayudar a que el comprimido se disuelva en la boca. Después de tragarlo, beba un poco más de agua para asegurarse de que ha tomado todo el medicamento.

Para disolver el medicamento:

- ponga el comprimido en un vaso que contenga agua suficiente como para cubrir el comprimido entero
- agite para disolver o espere hasta que el comprimido esté totalmente disuelto
- beba todo el líquido
- añada un poco más de agua al vaso y bébala para asegurarse de que no queda nada de medicamento en el vaso.

Si toma más Epilepax del que debe:

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

Alguien que haya tomado demasiado Epilepax puede tener alguno de estos síntomas:

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

Si olvidó tomar una dosis de Epilepax

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar IF-2019-00059290-APN-DGRM#NMMAT

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

No deje de tomar Epilepax sin el consejo de su médico

Debe tomar Epilepax durante todo el tiempo que su médico le recomiende. No deje de tomarlo a no ser que su médico le aconseje hacerlo.

Si está tomando Epilepax para el tratamiento de la epilepsia

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

Si está tomando Epilepax para el trastorno bipolar

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

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si ha tomado EPILEPAX en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata.

Los síntomas de sobredosificación o intoxicación varían sensiblemente de una persona a otra, según la edad, el peso y la respuesta individual al medicamento.

Concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento.

Es importante que esté atento a la aparición de algún efecto indeseable y consulte a su médico a la brevedad.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER EPILEPAX?

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

Efectos adversos

Linfocitosis hemafagocítica (LHH) (ver sección: ¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR EPILEPAX Y DURANTE EL TRATAMIENTO?)

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4724-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-00049290-APN-DEMA#ANMAT

Reacciones alérgicas o reacciones en la piel potencialmente graves: consulte a su médico inmediatamente.

Un número reducido de personas que toman Epilepax tienen reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar su vida, las cuales pueden dar lugar a problemas más graves si no son tratadas.

Es más probable que estos síntomas aparezcan durante los primeros meses del tratamiento con Epilepax, especialmente si la dosis inicial es muy alta o si el incremento de la dosis es muy rápido, o si está tomando Epilepax con otro medicamento llamado *valproato*. Algunos de estos síntomas son más frecuentes en los niños, por lo tanto, los padres deben de prestarles una atención especial.

Los síntomas de estas reacciones incluyen:

- **erupciones cutáneas o enrojecimiento**, que pueden dar lugar a reacciones en la piel que pueden amenazar la vida, incluyendo erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, que ocurre especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (*síndrome de Stevens-Johnson*), descamación en una zona extensa de la piel (más del 30% de la superficie del cuerpo – *necrolisis epidérmica tóxica*) o erupción cutánea extensa con afectación del hígado, la sangre y otros órganos del cuerpo (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos también conocida como síndrome de hipersensibilidad (DRESS))
- **úlceras en la boca, garganta, nariz o genitales**
- **dolor en la boca o tener los ojos rojos o hinchados** (*conjuntivitis*)
- **temperatura elevada** (fiebre), síntomas parecidos a la gripe o somnolencia (sopor)
- **hinchazón alrededor de la cara, o inflamación de los ganglios** del cuello, axilas o ingles
- **sangrado o aparición de moretones de forma inesperada**, o que los dedos se vuelvan azulados
- **dolor de garganta**, o padecer más infecciones de lo normal (como resfriados)
- aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinófilos)
- nódulos linfáticos agrandados
- afectación de órganos del cuerpo incluyendo el hígado y los riñones.

En muchos casos, estos síntomas pueden ser signos de efectos adversos menos graves. **Pero usted debe ser consciente de que potencialmente pueden amenazar la vida y pueden dar lugar a problemas más graves**, como fallo orgánico, si no se tratan. Si nota cualquiera de estos síntomas, **contacte a un médico inmediatamente**. Su médico decidirá si debe realizarle pruebas para valorar el funcionamiento del hígado, de los riñones o de la sangre y puede indicarle que interrumpa el tratamiento con Epilepax. Si ha desarrollado el síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica, su médico le indicará que nunca más debe volver a tomar lamotrigina.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos afectan a **más de 1 de cada 10 personas**:

- dolor de cabeza
- erupción cutánea.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apuerado

IVAX Argentina SA – CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar IF-2019-00059290-APN-DERMA#NMAT

Efectos adversos frecuentes

Estos afectan hasta 1 de cada 10 personas:

- agresividad o irritabilidad
- sensación de sueño o somnolencia
- sensación de mareo
- espasmos o temblores
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- sentirse agitado
- diarrea
- boca seca
- náuseas o vómitos
- sensación de cansancio
- dolor en la espalda, en las articulaciones o en otros lugares.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- torpeza y pérdida de coordinación (*ataxia*)
- visión doble o visión borrosa
- disminución de la masa capilar o pérdida inusual del pelo (*alopecia*).

Efectos adversos raros

Estos afectan hasta 1 de cada 1.000 personas:

- reacción en la piel que puede amenazar la vida (*síndrome de Stevens-Johnson*).
- un conjunto de síntomas que incluyen: fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez de cuello y sensibilidad extrema a la luz brillante.
Esto puede ser causado por una inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal (*meningitis*). Estos síntomas desaparecen normalmente cuando se interrumpe el tratamiento. No obstante, si los síntomas continúan o empeoran, **contacte con su médico**
- movimientos rápidos e incontrolables de ojos (*nistagmo*)
- picor de ojos, con secreción y legañas en los párpados (*conjuntivitis*).

Efectos adversos muy raros

Estos afectan hasta 1 de cada 10.000 personas:

- una reacción en la piel que puede amenazar la vida (*necrolisis epidérmica tóxica*)
- reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
- temperatura elevada (*fiebre*)
- hinchazón alrededor de la cara (*edema*) o inflamación de las glándulas del cuello, ingles o axilas (*linfadenopatía*)
- cambios en la función del hígado, que pueden observarse en los análisis de sangre, o fallo hepático
- trastorno grave de la coagulación de la sangre, que puede causar sangrado o aparición inesperada de moratones (*coagulación intravascular diseminada*)
- cambios que puedan observarse en los análisis de sangre incluyendo número reducido de glóbulos rojos (*anemia*), número reducido de glóbulos blancos (*leucopenia*, *neutropenia*, *agranulocitosis*), número reducido de plaquetas (*trombocitopenia*), número

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-60649490-APN-DGRMIA/ANMAT

reducido de todos los tipos de células de la sangre (*pancitopenia*) y una alteración de la médula ósea denominada anemia aplásica

- alucinaciones (escuchar o ver cosas que no están realmente)
- confusión
- sentirse inseguro o con inestabilidad al moverse
- movimientos corporales incontrolables (*tics*), espasmos musculares incontrolables que afectan a los ojos, cabeza y torso (*coreoatetosis*), u otros movimientos inusuales como sacudidas, espasmos o rigidez
- en personas con epilepsia, crisis más frecuentes

- en personas que padecen la enfermedad de Parkinson, empeoramiento de los síntomas
- reacción similar al lupus (los síntomas pueden incluir: dolor de espalda o articulaciones los cuales pueden ir algunas veces acompañados de fiebre y/o enfermedad generalizada).

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos han aparecido en un reducido número de personas, pero su frecuencia exacta es desconocida:

- se han comunicado alteraciones óseas que incluyen osteopenia y osteoporosis (disminución del espesor del hueso) y fracturas. Consulte con su médico o farmacéutico si ha tomado antiepilépticos durante un tiempo prolongado, si tiene un historial de osteoporosis o si toma esteroides
- pesadillas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si apareciera cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

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

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

¿CÓMO DEBO CONSERVAR EPILEPAX?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad. Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase o el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos dispersables, siendo las dos últimas presentaciones de Uso Hospitalario

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.023.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar IF-2019-00049490-APN-DGAM/ANMAT

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado

IVAX Argentina SA - CUIT 33-50170702-9

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2019-80659290-APN-DERMA/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-20059290-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-61741062- IVAX - Inf. pacientes - Certificado N°51023.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.03 11:13:57 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.03 11:13:59 -0300