



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-10847866-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-10847866-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada LAMIRAX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg; aprobado por Certificado N° 50.846.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada LAMIRAX / LAMOTRIGINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, LAMOTRIGINA 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-49302417-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.846, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-10847866-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.05.16 12:20:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.16 12:21:20 -03:00



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto 1.

**PROYECTO DE PROSPECTO
LAMIRAX[®]
LAMOTRIGINA
Comprimidos dispersables**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICION

Cada comprimido de 5 mg contiene: Lamotrigina 5 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 0.406 mg; croscarmelosa sódica 3,51 mg; celulosa microcristalina 39.00 mg; lactosa 49.00; sabor frutilla 0.522 mg; sabor crema 0,522 mg; sacarina sódica 1,020 mg, estearato de magnesio 1,020 mg.

Cada comprimido de 25 mg contiene: Lamotrigina 25 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 0,280 mg; croscarmelosa sódica 2.10 mg; celulosa microcristalina 17.00 mg; lactosa 22.50 mg; sabor frutilla 0,36 mg; sabor crema 0,36 mg; sacarina sódica 0,70 mg, estearato de magnesio 0,70 mg.

Cada comprimido de 50 mg contiene: Lamotrigina 50 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 0.56 mg; croscarmelosa sódica 4.20 mg; celulosa microcristalina 34.00 mg; lactosa 45.00 mg; sabor frutilla 0,72 mg; sabor crema 0,72 mg; sacarina sódica 1,40 mg, estearato de magnesio 1,40 mg.

Cada comprimido de 100 mg contiene: Lamotrigina 100 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1.12 mg; croscarmelosa sódica 8.40 mg; celulosa microcristalina 68.00 mg; lactosa 90.00 mg; sabor frutilla 1,44 mg; sabor crema 1,44 mg; sacarina sódica 2,80 mg, estearato de magnesio 2,80 mg.

Cada comprimido de 200 mg contiene: Lamotrigina 200 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 2.24 mg; croscarmelosa sódica 16.80 mg; celulosa microcristalina 136.00 mg; lactosa 180.00 mg; sabor frutilla 2,88 mg; sabor crema 2,88 mg; sacarina sódica 5.60 mg, estearato de magnesio 5,60 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Antiepiléptico, código ATC N03 A X09

INDICACIONES

Epilepsia

Terapia coadyuvante: Lamotrigina está indicada como terapia coadyuvante en crisis parciales en adultos y niños mayores de 2 años.

También está indicada en las crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños mayores de 2 años.

Monoterapia: Lamotrigina está indicada para ser utilizado como monoterapia en pacientes adultos con crisis parciales que recibían tratamiento con una única droga antiepiléptica inductora enzimática.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto²

La seguridad y eficacia de Lamotrigina no ha sido establecida como monoterapia inicial; para reemplazar como monoterapia a drogas antiepilépticas no inductoras enzimáticas (por ejemplo: Valproato); o para reemplazar como monoterapia en aquellos pacientes que están bajo tratamiento con 2 o más drogas antiepilépticas.

No ha sido demostrada la seguridad y efectividad en pacientes menores de 16 años, salvo en aquellos que padecen crisis parciales y el Síndrome de Lennox-Gastaut.

Trastorno Bipolar

Lamotrigina está indicada en el tratamiento de mantenimiento de los Trastornos Bipolares Tipo I a fin de retrasar la ocurrencia de los episodios de cambio de humor (depresión, manía, hipomanía y episodios mixtos) en pacientes tratados por cambios bruscos del humor con los tratamientos habituales.

La eficacia de Lamotrigina en el tratamiento de los episodios agudos no está establecida.

Los médicos que decidan utilizar Lamotrigina por períodos de tiempo prolongado (más de 18 meses) deberán evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo en cada paciente en forma individual.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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 voltaje sensitivos, estabilizando así las membranas neuronales con modulación consecuente de la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios (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 unión a receptores.

Lamotrigina tiene un débil efecto inhibitorio en el receptor 5HT₃ de serotonina (IC₅₀= 18 μM). No muestra una alta afinidad de unión (IC₅₀ >100 μM) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosina A₁, A₂, adrenérgico α₁; α₂ y β, dopamina D₁ y D₂; gama-aminobutírico (GABA) A y B; histamina H₁; opioide KAPPA; acetilcolina; muscarínica; y serotonina 5HT₂. Los estudios no pudieron detectar un efecto de Lamotrigina en los canales de calcio dihidropiridinas sensibles. Tiene efectos débiles en el receptor opioide sigma (IC₅₀=145 μM). Los estudios no pudieron detectar un efecto de Lamotrigina en los canales de calcio dihidropiridina sensible. Tiene efectos débiles en el receptor opioide sigma (IC₅₀=145 μM). Lamotrigina tampoco inhibió la toma 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.

El mecanismo de acción por el cual Lamotrigina ejerce su acción terapéutica en los trastornos bipolares no ha sido establecido.

Farmacocinética Los estudios farmacocinéticos de Lamotrigina en una sola dosis, en voluntarios sanos determinan una vida media de 32.8 h., un T_{max} de 2,2 h. y un clearance sistémico de 0,44 ml/min/kg.

La depuración de Lamotrigina es afectada por la co-administración de drogas antiepilépticas.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto³

Es eliminada más rápidamente en pacientes que toman drogas antiepilépticas (DAES) inductoras de enzimas hepáticas incluyendo Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína y Primidona.

Sin embargo, el Acido valproico disminuye la depuración de Lamotrigina (duplica el T $\frac{1}{2}$ de eliminación de Lamotrigina) administrado con o sin otros DAES.

Por lo tanto, las dosis de Lamotrigina deben ser reducidas a menos de la mitad cuando se administran juntas.

Lamotrigina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del litio. La farmacocinética de Lamotrigina no se ve afectada por el uso concomitante de Bupropion.

Lamotrigina se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso casi inexistente (Biodisponibilidad absoluta 98%).

La biodisponibilidad no es afectada por el alimento. La concentración plasmática pico ocurre de 1.4 - 4.8 h, luego de la administración.

El volumen de distribución luego de la administración oral va de 0.9 -1.3 l/kg. Es independiente de la dosis y es similar luego de la dosis única y/o múltiple en pacientes con epilepsia y en voluntarios sanos.

Datos *in vitro* muestran que Lamotrigina está unida a las proteínas plasmáticas en un 55%.

Lamotrigina se metaboliza por conjugación de ácido glucurónico, y metabolito mayor es el conjugado 2-N glucurónico que es inactivo.

Farmacodinamia

Efecto electrofisiológico cardíaco de Lamotrigina: Los estudios "*in vitro*" muestran que Lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. Inhibe los canales de sodio cardíacos humanos con una cinética de inicio y compensación rápidos y una fuerte dependencia del voltaje, consistente con otros agentes antiarrítmicos clase IB.

Lamotrigina no enlenteció la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) en individuos sanos en un estudio riguroso del QT; sin embargo, podría enlentecer la conducción ventricular e incrementar el riesgo de proarritmia en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o isquemia miocárdica. Las frecuencias cardíacas elevadas podrían también incrementar el riesgo de enlentecer la conducción ventricular con Lamotrigina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos dispersables pueden ingerirse directamente, ser masticados o colocarlos en un vaso conteniendo 50 ml de agua o jugo de frutas.

Si las tabletas son masticadas, consuma una pequeña cantidad de agua o jugo de fruta diluido para ayudar a tragarlo.

Para dispersar la tableta, agregue la misma a una pequeña cantidad de líquido (una cuchara, o algo más para cubrir la tableta). Aproximadamente 1 minuto después, cuando la tableta se haya dispersado totalmente, agite la solución y consuma la cantidad total inmediatamente. No se deberán administrar cantidades parciales de las tabletas dispersas.

Epilepsia

Dosis en monoterapia

Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis inicial recomendada como monoterapia es de 25 mg de LAMIRAX[®] una vez por día durante dos semanas; seguido de 50 mg de LAMIRAX[®] una vez al día por otras dos semanas.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX[®]**, (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto⁴

Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 50 –100 mg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima.

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/diarios de **LAMIRAX[®]** para obtener una respuesta deseada.

- *Dosis escalonadas recomendadas para adultos y mayores de 12 años como monoterapia:*

Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de mantenimiento
25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100-200 mg (una o dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento deberán ser incrementados 50 –100 mg cada 1-2 semanas

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

Dosis en terapia de adición o coadyuvante

Adultos y niños mayores de 12 años: - *LAMIRAX[®] adicionado a pacientes bajo tratamiento con Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidone (sin Valproato)*

Semanas 1-2	50 mg una vez al día
Semanas 3-4	100 mg al día divididos en 2 dosis
Dosis de mantenimiento	300-500 mg (en dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, la dosis deberá ser incrementada en 100 mg cada 1-2 semanas

- *LAMIRAX[®] adicionado a pacientes bajo un régimen de tratamiento antiepiléptico que incluye Valproato*

Semanas 1-2	25 mg en días alternos
Semanas 3-4	25 mg una vez al día
Dosis de mantenimiento	100-400 mg (una o dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento deberán ser incrementados 25 - 50 mg cada 1-2 semanas. La dosis usual de mantenimiento en pacientes en los que se agrega Lamotrigina a Valproato está en el rango de 100 a 200 mg/día

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:

- *LAMIRAX[®] adicionado a pacientes bajo tratamiento con Carbamazepina, fenitoina,*



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX**[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto⁵

fenobarbital o primidone (sin Valproato)

Semanas 1-2	0.6 mg/kg/día dividido en 2 dosis, redondeando hacia abajo lo más cerca del comprimido entero
Semanas 3-4	1.2 mg/kg/día dividido en 2 dosis, redondeando hacia abajo lo más cerca del comprimido entero
Dosis de mantenimiento	
5-15 mg/kg/día (máximo 400 mg/día dividido en 2 tomas). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, la dosis deberá ser incrementada cada 1-2 semanas de la siguiente manera: calcular 1.2 mg/kg/día redondeando hacia abajo lo más cerca del comprimido entero, y agregar esta cantidad a la dosis diaria administrada previamente. La dosis de mantenimiento en pacientes que pesen menos de 30 kg puede necesitar ser aumentada hasta un 50% , basado en la respuesta clínica	

- **LAMIRAX**[®] adicionado a pacientes bajo un régimen de tratamiento antiepiléptico que incluye Valproato

Semanas 1-2	0.15 mg/kg/día dividido en 2 dosis, redondeando hacia abajo lo más cerca del comprimido entero. Sólo deben administrarse comprimidos enteros
Semanas 3-4	0.3 mg/kg/día dividido en 2 dosis, redondeando hacia abajo lo más cerca del comprimido entero
Dosis de mantenimiento	
1-5 mg/kg/día (máximo 200 mg/día en 1 o 2 tomas). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, la dosis deberá ser incrementada cada 1-2 semanas de la siguiente manera: calcular 0.3 mg/kg/día redondeando hacia abajo lo más cerca de un comprimido entero, y agregar esta cantidad a la dosis diaria administrada previamente. Lo dosis usual de mantenimiento en pacientes en los que se agrega Lamotrigina a Valproato está en el rango de 1 a 3 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento en pacientes que pesen menos de 30 kg puede necesitar ser aumentada hasta un 50% , basado en la respuesta clínica	

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

Conversión desde la Terapia Adjunta con Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone o Valproato como drogas antiepilépticas simples a Monoterapia con LAMIRAX en pacientes mayores de 16 años con epilepsia: el objetivo del régimen de transición es hacer efectiva la conversión de la monoterapia con **LAMIRAX**[®] bajo condiciones que aseguren un adecuado control de las crisis mientras se mitiga el riesgo de un rash serio asociado con la titulación rápida de **LAMIRAX**[®].

La dosis de mantenimiento recomendada de **LAMIRAX**[®] como monoterapia es de 500 mg/día, dividido en 2 dosis.

Para evitar un riesgo aumentado de rash, la dosis inicial recomendada y la escala de las dosis subsiguientes de **LAMIRAX**[®] no deberían ser excedidas.

Conversión desde la Terapia Adjunta con Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidone a



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX**[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto⁵

*Monoterapia con **LAMIRAX**[®]*: después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de **LAMIRAX**[®], de acuerdo con los lineamientos en la Tabla 12, la droga antiepiléptica concomitante debería ser retirada en descensos de 20 % cada semana a lo largo de un periodo de 4 semanas. El régimen para el retiro de la droga antiepiléptica concomitante está basado en la experiencia obtenida del ensayo clínico de monoterapia controlada.

*Conversión desde Terapia Adjunta con Valproato a monoterapia con **LAMIRAX**[®]*: el régimen de conversión involucra 4 pasos. Primero, alcanzar una dosis de 200 mg/día de **LAMIRAX**[®] de acuerdo con los lineamientos en la Tabla 11. Segundo, mientras se sostiene la dosis de **LAMIRAX**[®] en 200 mg/día, el valproato debería ser gradualmente retirado, a razón de 500 mg/día, en descensos no mayores de 500 mg/día por semana. Este régimen de dosificación es luego mantenido por 1 semana. Tercero, **LAMIRAX**[®] debería ser incrementado a 300 mg/día mientras el valproato es simultáneamente disminuido a 250 mg/día. Este régimen debería ser mantenido por 1 semana. Cuarto, el valproato debería luego ser discontinuado completamente y el **LAMIRAX**[®] aumentado a razón de 100 mg/día cada semana hasta alcanzar la dosis recomendada en monoterapia de 500 mg/día.

*Conversión desde terapia adjunta con valproato hacia monoterapia con **LAMIRAX**[®] en pacientes mayores de 16 años.*

	LAMIRAX [®]	Valproato
Paso 1	Alcanzar una dosis de 200 mg/día de acuerdo a los lineamientos en Tabla 11 (si el paciente aún no está en los 200 mg/día)	Mantener la dosis previa estable.
Paso 2	Mantener en 200 mg/día	Descender a 500 mg/día, en decrementos no mayores de 500 mg/día por semana y luego mantener la dosis en 500 mg/día por 1 semana.
Paso 3	Aumentar a 300 mg/día y manter por 1 semana.	Simultáneamente, disminuir a 250 mg/día y mantener por 1 semana.
Paso 4	Aumentar 100 mg/día cada semana hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 500 mg/día.	Discontinuar.

Conversión desde la Terapia Adjunta con Drogas Antiepilépticas diferentes a **Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone o Valproato hacia monoterapia con **LAMIRAX**[®]**: No pueden proveerse lineamientos de dosificación específica para la conversión a monoterapia con **LAMIRAX**[®] desde drogas antiepilépticas distintas a carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona o valproato.

Dosis de mantenimiento habitual para epilepsia

Las dosis habituales de mantenimiento identificadas en la tabla 9-12 están derivadas de los regímenes de dosificación empleados en los estudios placebo-terapia adjunta controlado en los cuales la eficacia de **LAMIRAX**[®] fue establecida. En los pacientes que reciben regímenes multidroga empleando carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidone sin valproato, dosis de mantenimiento tan altas como 700 mg/día han sido utilizadas con **LAMIRAX**[®] como terapia adjunta. En los pacientes recibiendo solo valproato, las dosis de mantenimiento de **LAMIRAX**[®] como terapia adjunta han sido tan elevadas como 200 mg/día. La ventaja de utilizar dosis por arriba de aquellas recomendadas en las Tablas 9-13 no han sido establecidas en los ensayos controlados.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX**[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto⁷

Estrategia de discontinuación para pacientes con Epilepsia: para los pacientes que están recibiendo **LAMIRAX**[®] en combinación con otras drogas antiepilépticas, debería considerarse una reevaluación de todas las drogas antiepilépticas en el régimen si un cambio en el control de las crisis o una aparición o empeoramiento de experiencias adversas son observados.

Si se toma la decisión de discontinuar la terapia con **LAMIRAX**[®], se recomienda la reducción de dosificación de los pasos durante al menos 2 semanas (aproximadamente 50% por semana) a menos que asuntos de seguridad requieran un retiro más rápido (ver Precauciones).

La discontinuación de carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidona debería prolongar la vida media de Lamotrigina; la discontinuación de valproato debería acortar la vida media de Lamotrigina.

Niveles plasmáticos target para pacientes con Epilepsia: un rango de concentración plasmática terapéutica no ha sido establecido para Lamotrigina. La dosis de **LAMIRAX**[®] debería basarse sobre la respuesta terapéutica.

Niños menores de 2 años:

No se dispone la información suficiente sobre el uso de Lamotrigina en niños menores de 2 años.

Ancianos:

La información sobre el uso de Lamotrigina en epilepsia y trastornos bipolares en este grupo etario es limitada. No hay evidencias que sugieran que la respuesta difiere de la población joven. Sin embargo, estos pacientes deben ser atendidos con cautela.

Insuficiencia renal o hepática:

Las dosis iniciales de **LAMIRAX**[®] deberán estar basadas en los regímenes de dosificación para drogas antiepilépticas arriba descritos; dosis reducidas de mantenimiento pueden ser efectivas en pacientes con deterioro funcional renal significativo. Han sido evaluados pocos pacientes con deterioro renal severo durante el tratamiento crónico con **LAMIRAX**[®]. Debido a que existe una experiencia inadecuada en esta población, **LAMIRAX**[®] deberá ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Hasta tanto no se disponga de mayor información, no se recomienda la utilización de Lamotrigina en pacientes con insuficiencia hepática.

Trastorno Bipolar

El éxito del tratamiento de mantenimiento con Lamotrigina es el retardo de la aparición de episodios de cambio de humor (depresión, manía, hipomanía o episodios mixtos) en pacientes tratados terapia habitual. La dosis usual de Lamotrigina, para alcanzar un resultado óptimo, es de 200 mg/día (100 mg/día cuando se combina con Valproato y 400 mg/día cuando se combina con Carbamazepina u otro fármaco inductor del citocromo P450). Las dosis mayores de 200 mg/día no son recomendadas.

El tratamiento con Lamotrigina deberá titularse de acuerdo a que se utilice como monoterapia u asociado a otros fármacos de acuerdo a los parámetros indicados en la siguiente Tabla

	Monoterapia	Pacientes tratados con Valproato	Pacientes tratados con Carbamazepina u otro fármaco inductor
--	-------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------------



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
 Proyecto de Prospecto⁸

			enzimático
Semana 1 y 2	25 mg / día	25 mg / día por medio	50 mg / día
Semana 3 y 4	50mg / día	25 mg / día	100 mg / día en dosis divididas
Semana 5	100 mg / día	50 mg / día	200mg / día en dosis divididas
Semana 6	200 mg / día	100 mg / día	300 mg / día en dosis divididas
Semana 7	200 mg / día	100 mg / día	Hasta 400 mg / día en dosis divididas

Si una vez lograda la estabilización del paciente se desea discontinuar otros fármacos, la dosis de Lamotrigina deberá ser ajustada de acuerdo con los esquemas de la Tabla siguiente. Para aquellos pacientes que discontinúen el Valproato, la dosis de Lamotrigina deberá ser duplicada cada dos semanas con incrementos similares cada semana. Para aquellos pacientes que discontinúen Carbamazepina u otro fármaco inductor enzimático, la dosis de Lamotrigina deberá permanecer constante durante la primera semana y luego deberá ser reducida a la mitad en períodos de 2 semanas con reducciones similares cada semana (ver Tabla). La dosis de Lamotrigina puede finalmente ser ajustada a la dosis clínica ideal (200 mg).

Si se adicionan otras drogas posteriormente, la dosis de Lamotrigina puede necesitar ser ajustada. En particular, la adición de Valproato requiere una reducción en la dosis de Lamotrigina.

Debido al riesgo aumentado de rash, la dosis inicial recomendada y la titulación de las dosis subsiguientes de Lamotrigina deberán ser respetadas.

	Discontinuación de cualquier otra droga psicotrópica	Discontinuación de Valproato	Discontinuación de Carbamazepina u otro fármaco inductor enzimático
		Dosis actual de LAMOTRIGINA (mg / día) 100	Dosis actual de LAMOTRIGINA (mg / día) 400
Semana 1	Mantener la dosis actual de LAMOTRIGINA	150	400
Semana 2	Mantener la dosis actual de LAMOTRIGINA	200	300
Semana 3 y en adelante	Mantener la dosis actual de LAMOTRIGINA	200	200

No existe evidencia de por cuanto tiempo el paciente con trastorno bipolar debería ser tratado con Lamotrigina. La evaluación sistemática de pacientes que fueron mantenidos bajo tratamiento durante largo plazo demostró que Lamotrigina es efectivo para mantener a los



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX**[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto⁹

pacientes libres de síntomas. De todas maneras, los pacientes deberán ser evaluados a fin de determinar la necesidad de este tratamiento de mantenimiento.

En caso de suspender Lamotrigina en los pacientes con trastornos bipolares, la suspensión de la medicación no deberá realizarse en forma abrupta. La discontinuación de Lamotrigina deberá realizarse con un esquema de reducción de dosis cada 2 semanas (aproximadamente 50% cada semana) a menos que por cuestiones de seguridad dicha discontinuación deba ser realizada más rápidamente.

Inicio de LAMIRAX[®] en mujeres que toman anticonceptivos orales

Aunque los anticonceptivos orales han mostrado modificar el clearance de Lamotrigina, no se deben hacer ajustes a las escalas de dosis recomendadas de Lamotrigina basados únicamente en esa asociación. Deben respetarse las instrucciones de escalas (ver Dosis en terapia de adición o terapia adjunta) para la asociación de Lamotrigina con otros antiepilépticos.

Inicio con anticonceptivos orales en mujeres bajo dosis de mantenimiento con LAMIRAX[®] y que NO toman otros inductores de la glucuronidación de Lamotrigina

Puede ser necesario aumentar hasta el doble la dosis de Lamotrigina, según la respuesta de la paciente. (Ver Precauciones y Advertencias e Interacciones).

Cese de la toma de un anticonceptivo oral en mujeres bajo dosis de mantenimiento con LAMIRAX[®] y que NO toman otros inductores de la glucuronidación

Puede ser necesario disminuir la dosis de mantenimiento con Lamotrigina hasta un 50% según la respuesta de la paciente (ver Precauciones y Advertencias e Interacciones).

CONTRAINDICACIONES

LAMIRAX[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Lamotrigina y en aquellos con insuficiencia hepática.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las drogas antiepilépticas (DAES), pueden aumentar el riesgo de ideas o de comportamientos suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier DAES para cualquier indicación deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados por medio del metanálisis de la FDA (23 de mayo de 2008), con 11 DAES utilizados para tratar epilepsia, trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (Riesgo Relativo ajustado 1,8 95% CI:1,2, 2,7).

Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con DAES en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los DAES sobre suicidio.

El médico que considere prescribir cualquier DAES debe balancear este riesgo con el riesgo de la enfermedad no tratada. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAES, comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y comportamiento suicidas.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto10

La Lamotrigina y otras drogas antiepilépticas también usadas en desórdenes psiquiátricos y otras condiciones han duplicado el riesgo de suicidabilidad (ideación o conductas suicidas) en un 0.43% comparado en pacientes recibiendo placebo 0.22%.

El incremento del riesgo o la conducta suicida, observado en pacientes tratados con lamotrigina por epilepsia, desórdenes psiquiátricos y otras condiciones, se encuentra aumentado comparado con placebo y no pareciera estar relacionado con un subgrupo de pacientes a los cuales se les podía atribuir el riesgo incrementado.

El riesgo relativo de suicidio era mayor en pacientes con epilepsia comparado con pacientes que recibían estas drogas por indicación psiquiátrica u otras condiciones.

Todos los pacientes que se encuentran bajo tratamiento o iniciando una droga antiepiléptica deben ser monitoreados de cerca si se advierten cambios de conducta que podrían indicar la emergencia o el empeoramiento del pensamiento suicida o depresión.

Han sido reportados rashs severos que requieren internación y discontinuación del tratamiento en asociación con el uso de Lamotrigina. La incidencia de estos rashs, los cuales incluyeron el Síndrome de Steve-Johnson es aproximadamente del 0,8% (8 por 1000) en pacientes pediátricos (menores de 16 años) que recibían Lamotrigina como terapia coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia y de 0.3% (3 por 1000) en adultos en tratamiento coadyuvante para la epilepsia. En pacientes bajo tratamiento por Trastornos Bipolares u otro trastorno del humor, la incidencia de rash severo fue de 0,08% (0,8 por 1000) en pacientes adultos que recibían Lamotrigina como monoterapia inicial y 0,13% (1,3 por 1000) en pacientes adultos que recibían Lamotrigina como terapia coadyuvante. En un grupo de 1983 pacientes pediátricos con epilepsia que recibían Lamotrigina como terapia coadyuvante hubo un caso de muerte relacionada con el rash. Han sido reportados casos raros de necrosis epidérmica tóxica y/o muerte relacionada con rash en pacientes adultos y pediátricos, pero sus números son muy pequeños para permitir una estimación precisa de la frecuencia.

Debido a que la incidencia de rash severo es mayor en la población pediátrica que en los adultos, el uso de Lamotrigina en pacientes menores de 16 años sólo está aconsejado en aquellos pacientes que padecen crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut o en pacientes con crisis parciales.

Aparte de la edad, no existen otros factores identificados que puedan predecir la ocurrencia o la severidad del rash asociado con el uso de Lamotrigina. Existen algunas hipótesis, todavía no probadas, que la aparición del rash puede ser incrementada por la coadministración de Lamotrigina y Valproato (incluyendo el Acido valproico y el Divalproato sódico); una dosis inicial de Lamotrigina por encima de las recomendadas; o un exceso en la titulación de la dosis recomendada para Lamotrigina. Sin embargo, han sido reportados casos de rash en ausencia de estos factores.

La mayoría de los casos de rash que comprometen la vida asociados con Lamotrigina han ocurrido entre las 2 y 8 semanas del inicio del tratamiento. Sin embargo, casos aislados han sido reportados después de un prolongado tiempo de tratamiento (por ejemplo: 6 meses). Por consiguiente, la duración del tratamiento no puede depender como un medio para predecir el riesgo potencial a propósito de la primera aparición del rash.

Aunque también ocurren rashs benignos con Lamotrigina, no es posible predecir cuales de ellos pueden transformarse en serios o con amenaza para la vida. Por consiguiente, la Lamotrigina deberá ser discontinuada ante el primer signo de rash, a menos que sea claro que el rash no está relacionado con la droga. La discontinuación del tratamiento puede no prevenir la progresión del rash hacia una forma que amenace la

vida o produzca una discapacidad permanente o desfiguración.

Eventos dermatológicos:

Aproximadamente el 10 % de los individuos con epilepsia y el 14% con trastornos bipolares expuestos a Lamotrigina desarrollan rash cutáneo, sin embargo, no en todos los casos puede ser atribuidos a la droga: 5 % de pacientes expuestos a placebo también desarrolla rash cutáneo. Típicamente el rash ocurre en las primeras 4-6 semanas de tratamiento. La incidencia del rash parece aumentar en pacientes tratados con otras drogas que incluyen Valproato y otros antiepilépticos. Cuando se ha usado Valproato y Lamotrigina, en combinación la incidencia es aún mayor. La misma parece aumentar con la magnitud de la dosis inicial y su posterior incremento.

Las erupciones macupapulares y/o eritematosas son las más comunes. Raramente ocurren rashes más serios con compromiso sistémico. El inicio benigno del rash no indica una evolución totalmente benigna, sin embargo, un número significativo de pacientes que han desarrollado rash con Lamotrigina han continuado el tratamiento sin complicaciones.

Antes del comienzo del tratamiento los pacientes deben ser advertidos:

- El rash puede ocurrir
 - Puede ser el anuncio de un evento médico serio
 - Que de ocurrir debe ser informado inmediatamente a su médico.
- Los informes de rash cutáneo deben ser evaluados rápidamente para determinar si es necesaria la suspensión del tratamiento. Si se toma la decisión de continuar el tratamiento en presencia del rash, es esencial un estricto control.

Rash severo que requiere internación:

La mayoría de las erupciones han sido breves y auto limitantes, aunque han sido informadas erupciones cutáneas serias potencialmente amenazadoras para la vida, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica (Ver Reacciones Adversas)

Aproximadamente la incidencia de erupciones cutáneas serias en adultos es de 1 en 1.000. El riesgo es mayor en niños que en adultos. Los datos disponibles de estudios realizados sugieren que la incidencia en niños requiere hospitalización varía de 1 en 300 a 1 en 100.

En niños el cuadro inicial eruptivo puede ser confundido con una infección.

Los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción al fármaco en aquellos que desarrollan síndromes eruptivos y fiebre durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

En 3.400 sujetos que participaron en ensayos clínicos, la incidencia de rash que requirió internación fue del 0,3%. En estos individuos no ocurrieron episodios fatales, pero en informes obtenidos durante la comercialización, el rash ha sido asociado con casos fatales.

Entre los rashes que requirieron internación hubo casos de síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, angioedema, y rash asociado con fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades hematológicas y hepáticas.

Existe evidencia de que la inclusión de Valproato en terapia combinada incrementa el riesgo de rash severo y amenazador para la vida.

Suspensión del tratamiento por rash: no hay indicadores de severidad certeros, el retiro de Lamotrigina debido a rashes es una decisión médica. La discontinuación más común fue en pacientes bajo regímenes de drogas que incluían Valproato, pero aún más frecuente cuando Lamotrigina fue co- administrada con Valproato.

Como en general el rash ocurre asociado a otros signos y síntomas es imposible discernir en que proporción el mismo fue causa principal, para el retiro de la droga.

Para determinar la importancia del rash, debería considerarse que un número significativo de pacientes con erupción cutánea continuaron con el tratamiento sin presentar ningún evento.

Insuficiencia hepática aguda/falla multiorgánica:

Ha sido reportado un caso de insuficiencia hepática fulminante recibiendo concomitantemente



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto 12

Acido valproico y Carbamazepina.

Se reportaron casos fatales asociados con falla multiorgánica y diferentes grados de insuficiencia hepática en la fase de precomercialización de Lamotrigina.

Convulsiones por retiro de droga:

Como regla las drogas antiepilépticas no deben ser suspendidas abruptamente por la posibilidad de que aumenten las crisis.

Anticonceptivos hormonales:

- Efectos de los anticonceptivos hormonales en la eficacia de Lamotrigina:

Un estudio con la asociación Etinilestradiol 30mcg/Levonorgestrel 150mcg, demostró un aumento en el clearance de Lamotrigina de aproximadamente dos veces, resultando en una disminución de los niveles de Lamotrigina. En la titulación, mayores dosis de mantenimiento de Lamotrigina (a veces hasta el doble) pueden ser necesarias para obtener máxima respuesta al tratamiento. En mujeres que no estén tomando simultáneamente un inductor de la glucuronización de Lamotrigina y que sí estén bajo anticoncepción hormonal que incluye a los que tienen una semana de descanso ("pill-free week") pueden ocurrir aumentos graduales y transitorios en los niveles de Lamotrigina durante la semana de descanso. Estos incrementos pueden ser mayores cuando los aumentos de la dosis de Lamotrigina se realizan en el día anterior o durante la semana de descanso del anticonceptivo hormonal. (Ver Posología y Administración).

Los médicos deben tener experiencia en el manejo apropiado de mujeres que comienzan o cesan el uso de anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamotrigina y los ajustes en las dosis de Lamotrigina que puedan ser necesarios. Otros anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo no han sido estudiados, pero podrían tener efectos similares en los parámetros farmacocinéticos.

- Efectos de Lamotrigina en la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarias sanas mostró que cuando se administró Lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (asociación Etinilestradiol/Levonorgestrel) hubo un modesto incremento en clearance de Levonorgestrel y cambios en la FSH y LH séricas (ver Interacciones). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. De todas maneras, la posibilidad de que estas modificaciones resulten en una disminución del efecto anticonceptivo en mujeres tomando una anticonceptivo hormonal y Lamotrigina no puede descartarse.

Por otra parte, las pacientes deben ser instruidas para informar a su médico cualquier cambio en su ciclo menstrual (p. ej. sangrados irregulares).

Trastornos del ritmo y de conducción cardíacas

Los estudios "in vitro" mostraron que Lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. En base a esta actividad, Lamotrigina podría enlentecer la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) e inducir proarritmia, incluyendo muerte súbita, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o isquemia miocárdica. Por lo tanto, evite el uso de Lamotrigina en pacientes con trastornos de conducción cardíaca (ej.: bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado), arritmias ventriculares, enfermedad o trastornos cardíacos (ej.: isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural, síndrome de Brugada u otras canalopatías en los canales de sodio). El uso concomitante de otros medicamentos que bloqueen los canales de sodio puede incrementar el riesgo de proarritmia.

Fijación en tejidos oculares y otros que contengan melanina:

Dado que la Lamotrigina se une a la melanina, puede acumularse en tejidos ricos en la misma. Esto hace posible que Lamotrigina pueda causar toxicidad en estos tejidos luego de su uso

extendido.

Se recomienda monitoreo periódico de los parámetros renales, hepáticos y de coagulación, como también en pacientes con rash, dado que se han reportado casos asociados con neutropenia.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Con las drogas antiepilépticas, el uso de estas drogas en combinación es complicado por la posibilidad de interacciones farmacocinéticas.

La interacción de Lamotrigina con Fenitoína, Carbamazepina y Acido valproico son reconocidas. Con excepción del Acido valproico, el agregado de Lamotrigina a estas DAES no afecta su concentración plasmática.

Dado que el Acido valproico reduce la depuración de Lamotrigina, la dosis de esta última en presencia de Acido valproico es menor de la mitad que la requerida.

Se aconseja precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar el metabolismo o la eliminación de la droga tales como: falla renal, hepática o cardíaca.

Efectos específicos de otros DAES en la farmacocinética de Lamotrigina cuando se adiciona a la misma:

Fenitoína: el agregado de Fenitoína disminuye la concentración de Lamotrigina en 45-54% dependiendo de la dosis total diaria de Fenitoína.

Carbamazepina: el agregado de Carbamazepina disminuye la concentración de Lamotrigina en 40%.

Acido valproico: el agregado del mismo aumenta un poco más del doble la concentración de Lamotrigina en voluntarios sanos.

Fenobarbital o Primidona: la adición de Fenobarbital o Primidona disminuye las concentraciones de Lamotrigina en 40%.

Efectos de Lamotrigina en la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarias sanas mostró que cuando se administró Lamotrigina y un anticonceptivo hormona la asociación Etinilestradiol/Levonorgestrel) hubo un modesto incremento en clearance de Levonorgestrel y cambios en la FSH y LH séricas (ver Interacciones). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. De todas maneras, la posibilidad de que estas modificaciones resulten en una disminución del efecto anticonceptivo en mujeres tomando una anticonceptivo hormonal y Lamotrigina no puede descartarse.

Por otra parte, las pacientes deben ser instruidas para informar a su médico cualquier cambio en su ciclo menstrual (p. ej. sangrados irregulares).

Interacciones con otras drogas:

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.

Interacciones con pruebas de laboratorio. No se conocen.

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 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 µg/ml en el ratón y de 1-10 µg/ml en la rata.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. LAMIRAX[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto¹⁴

Las concentraciones plasmáticas 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 en 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.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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 de mantenimiento humana de 8.33 mg/kg/día o 0,4 veces la dosis humana en mg/m². No se conoce el efecto de Lamotrigina en fertilidad humana.

Embarazo

Los recién nacidos expuestos a Lamotrigina durante los primeros 3 meses de embarazo tendrían mayor chance de nacer con labio leporino o paladar hendido.

Si una mujer está tomando lamotrigina y está embarazada o pensando en estarlo, debe consultar a su médico.

Lamotrigina debe ser usado para el tratamiento de la epilepsia o enfermedad bipolar, condiciones médicas serias que necesitan tratamiento aún durante el embarazo. Se aconseja no suspender o iniciar Lamotrigina sin consultar al médico.

No se halló evidencia de la teratogenicidad en ratas, ratones o conejos cuando se administró Lamotrigina oral a animales preñados durante el periodo de organogénesis a dosis de 1,2, 0,5 y 1,1 veces respectivamente en mg/m², la más alta dosis usual de mantenimiento en humanos (es decir 500 mg/día). Sin embargo, se notó toxicidad materna y fetal secundaria produciendo reducción de peso y/o retraso en la dosificación en ratones y ratas pero no en conejos en estas dosis. También se llevaron a cabo estudios teratológicos con la administración intravenosa por bolo de la sal lictionato de Lamotrigina en ratas y conejos. La administración intravenosa en ratas madres de una dosis 0,6 veces la más alta dosis humana de mantenimiento, se notó un incremento de la incidencia de muerte intrauterina sin signos de teratogenicidad.

La Lamotrigina no afectó la fertilidad, la teratogénesis o el desarrollo post-natal cuando las ratas fueron medicadas antes y durante el apareamiento y a través de la gestación y la lactancia a dosis equivalentes a 0,4 veces, la más alta dosis de mantenimiento humano usual en mg/m².

Cuando se medicó a ratas preñadas por vía oral a dosis de 0,1; 0,14 ó 0,3 veces, las más altas dosis de mantenimiento humano usual en mg/m² durante la última parte de la gestación (días 15-20) se notó toxicidad materna y muerte fetal. En las hembras preñadas se redujo el consumo de alimentos y el incremento de peso, y se prolongó ligeramente el periodo de gestación 22.6 vs 22 días en el grupo control). Se hallaron crías nacidas muertas en los 3 grupos tratados, con el mayor número en el grupo de altas dosis.

También se notaron muertes post-natales pero solo en las dosis más altas y entre los días 1-20. Algunas de estas muertes parecen estar relacionadas con la droga y no ser secundarias a la toxicidad materna. En este estudio no pudo determinarse un efecto nivel de no observación.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX**[®], (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto 15

Lamotrigina disminuye la concentración fetal de Folato en ratas, un efecto conocido asociado con teratogénesis en animales y humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, esta droga debería ser usada durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Datos preliminares indican que Lamotrigina pasa a la leche humana. Dado que los efectos en el niño expuesto a Lamotrigina son desconocidos, no se aconseja el amamantamiento durante el tratamiento con esta droga.

REACCIONES ADVERSAS

Rash serio que requiere hospitalización y discontinuación de **LAMIRAX**[®], incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ha ocurrido en asociación con la terapia con **LAMIRAX**[®]. Raramente se han reportado muertes, pero su número es muy pequeño como para permitir estimar un porcentaje (Ver Precauciones y Advertencias).

Datos clínicos sugieren que hay una mayor incidencia de rash cutáneo, incluyendo rash severo en aquellos pacientes que recibieron Lamotrigina con Acido valproico que aquellos que no lo recibieron.

Epilepsia

Efectos adversos más comunes en adultos con epilepsia y terapia coadyuvante: los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5 %) en el tratamiento adjunto fueron: mareos, ataxia, somnolencia, cefalea, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómitos y rash. La mayoría de estos efectos son dosis dependientes. Son también más comunes en pacientes que reciben carbamazepina con **LAMIRAX**[®] que en aquellos que reciben otras drogas antiepilépticas con **LAMIRAX**[®]. El rash ocurrió con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron **LAMIRAX**[®] asociado a Valproato.

Monoterapia en adultos con epilepsia: los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5 %) en el tratamiento fueron: vómitos, anomalías en la coordinación, dispepsia, náuseas, mareos, rinitis, ansiedad, insomnio, infección, dolor, descenso de peso, dolor de pecho y dismenorrea. Los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5 %) en el período de conversión del tratamiento a monoterapia en pacientes tratados con **LAMIRAX**[®] y valproato fueron: mareos, cefalea, náuseas, astenia, anomalías en la coordinación, vómitos, rash, somnolencia, diplopía, ataxia, injuria accidental, temblor, visión borrosa, insomnio, nistagmos, diarrea, linfadenopatía, prurito y sinusitis.

Terapia coadyuvante en pacientes pediátricos con epilepsia: los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5 %) en el tratamiento adjunto de pacientes pediátricos con epilepsia fueron: vómitos, rash, fiebre, somnolencia, injuria accidental, mareos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, ataxia, temblor, astenia, bronquitis, síndrome gripal y diplopía.

Los mareos, diplopía, ataxia y visión borrosa ocurrieron más en pacientes que recibieron Carbamazepina con Lamotrigina que en pacientes que recibieron otros DAES con Lamotrigina.

El tipo e incidencia de efectos adversos observados con el uso de Lamotrigina en pacientes con trastornos bipolares fue similar a la observada cuando se utiliza la droga en epilepsia.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. **LAMIRAX®**, (LAMOTRIGINA), Comprimidos Dispersables.
Proyecto de Prospecto16

Es importante notificar sospechas de efectos adversos 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 efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACION

La experiencia con dosis mayores de 700 mg/día es limitada. No hay antídotos específicos para Lamotrigina. En casos de sobredosis se recomienda la internación y el monitoreo frecuente de signos vitales y la observación cercana del paciente. Se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico, pero debe recordarse que Lamotrigina se absorbe rápidamente. No es seguro que la hemodiálisis sea un medio eficaz para extraer Lamotrigina de la sangre.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (01) 962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (01)4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C en envase bien cerrado. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

PRESENTACIÓN

LAMIRAX® 5 MG Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.
LAMIRAX® 25 MG Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.
LAMIRAX® 50 MG Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.
LAMIRAX® 100 MG Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.
LAMIRAX® 200 MG Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°: 50.846.
Director Técnico: Laura A. B. Hernandez – Farmacéutica.
Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para más información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10847866- ELEA - Prospectos - Certificado N50.846.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.02 20:30:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.02 20:30:57 -03:00