



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-22111951-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-22111951-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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EPILEPAX / LAMOTRIGINA; forma farmacéutica y concentración: comprimidos dispersables / 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 Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA 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 / 5 mg – 25 mg – 50 mg – 100 mg - 200 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-38345933-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-38345761-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51023 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-22111951-APN-DGA#ANMAT

lp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.24 19:49:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:49:49 -03:00



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
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

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



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

Adultos y adolescentes de 13 años y en adelante

- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Epilepax está indicado como tratamiento complementario pero puede utilizarse como fármaco antiepiléptico (FAE) de inicio en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Niños y adolescentes entre 2 y 12 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.
- Trastorno bipolar

Adultos a partir de 18 años

- Prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I que experimenten predominantemente episodios depresivos.

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

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 ($IC_{50} > 100 \mu M$) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosina A1, A2, adrenérgico α_1 , α_2 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 ($IC_{50} = 145 \mu M$). Lamotrigina tampoco inhibió la captación de norepinefrina, dopamina, serotonina o ácido aspártico ($IC > 100 \mu M$). 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.

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 arritmia 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.

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 DAEIEs hepáticas incluyendo carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona. La mayoría de la experiencia clínica deriva de esta población.

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-glucurónico conjugado inactivo. Luego de la administración oral de 240 mg de ^{14}C -lamotrigina (15 μ Ci) 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-glucurónico (76%), 5-N-glucurónico (10%), 2-N-metilmetabolito (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

(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 _{1/2} (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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad a repetidas dosis, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan riesgos especiales para los seres humanos.

En estudios de toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo, en roedores y conejos, no se han observado efectos teratogénicos, aparte de una reducción del peso corporal y retraso en la osificación del feto, a dosis menores o similares a las esperadas dosis clínicas del fármaco. Debido a que no se pueden realizar estudios en animales a dosis superiores, debido a toxicidad materna, no se ha determinado el posible efecto teratogénico de lamotrigina a dosis superiores a las dosis clínicas.

En ratas se ha observado un incremento en la mortalidad fetal y postnatal cuando se administró lamotrigina en etapas tardías de la gestación y periodo postnatal inicial. Estos efectos se observaron a dosis clínicas esperadas del fármaco.



En ratas jóvenes se observó un efecto sobre el aprendizaje en la prueba del laberinto de Biel, un ligero retraso en la separación balanoprepucial y permeabilidad vaginal y una disminución del aumento de peso corporal postnatal en animales F1, cuando su exposición al fármaco fue de dos veces superior a la exposición terapéutica en adultos humanos.

Los experimentos en animales no evidenciaron alteraciones en la fertilidad debidas a lamotrigina. En ratas, lamotrigina redujo los niveles de ácido fólico fetal. La deficiencia de ácido fólico está relacionada con un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas en animales y en seres humanos.

Lamotrigina causa inhibición dependiente de la dosis de la corriente del canal hERG en las células embrionarias del riñón humano. La IC50 estuvo nueve veces por encima de la máxima concentración libre terapéutica. Lamotrigina no causa prolongación del intervalo QT en animales a exposiciones por encima de dos veces la máxima concentración libre terapéutica. En un estudio clínico, no hubo efectos clínicamente significativos de lamotrigina en el intervalo QT de voluntarios sanos adultos

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Los comprimidos dispersables de Epilepax pueden masticarse, disolverse en una pequeña cantidad de agua (al menos la suficiente para cubrir el comprimido) o tragarse enteros con un poco de agua.

Si la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo para el tratamiento de epilepsia en niños o en pacientes con insuficiencia hepática) no equivale a comprimidos enteros, la dosis que se debe administrar es la correspondiente al número más bajo de comprimidos enteros.

Reinicio del tratamiento

Cuando se reinicie la terapia con Epilepax en pacientes que hayan suspendido el tratamiento por cualquier motivo, el médico debe valorar la necesidad de realizar una escalada de dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, ya que el riesgo de que se produzca una erupción cutánea grave está relacionado con la administración de dosis iniciales elevadas y con la realización de escaladas de dosis superiores a las recomendadas para lamotrigina (ver *Advertencias y Precauciones*). Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo desde la última dosis (desde la interrupción del tratamiento), más se debe considerar la realización de una escalada de la dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo de tiempo desde la retirada de lamotrigina sobrepase en cinco veces la semivida de eliminación del medicamento, generalmente se debe volver a realizar un escalado a la dosis de mantenimiento de Epilepax, de acuerdo con la pauta posológica recomendada.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con Epilepax en el caso de pacientes que previamente hayan interrumpido el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociadas al tratamiento, a menos de que el beneficio potencial supere claramente el riesgo.

Epilepsia

La escalada de dosis recomendada y la dosis de mantenimiento para adultos y adolescentes de 13 años y en adelante (Tabla 3) y para niños y adolescentes de entre 2 y 12 años (Tabla 4) se muestra a continuación. No se debe superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca una erupción cutánea (ver *Advertencias y Precauciones*).

Cuando se abandone el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs) administrados de forma concomitante, o cuando se administren otros FAEs/medicamentos al tratamiento con lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto de la administración o retirada de estos fármacos sobre la farmacocinética de lamotrigina (ver *Interacciones*).

Tabla 3: Adultos y adolescentes de 13 años y en adelante – pauta de tratamiento recomendada en epilepsia.

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia:	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 -100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina:			
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día (una vez al día)	100 - 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 25 – 50 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina:			
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato, pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 – 400 mg/día (divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina			
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 – 100 mg como máximo, cada una o

lamotrigina			dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección Interacciones Medicamentosas), se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.			

Tabla 4: Niños y adolescentes entre 2 y 12 años – pauta de tratamiento recomendada en epilepsia (dosis diaria total en mg/kg peso corporal/día) **

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia en crisis de ausencia típica:	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1 – 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina):			
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	0,15 mg/kg/día* (una vez al día)	0,3 mg/kg/día (una vez al día)	1 – 5 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,3 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina:			
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato, pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	5 – 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 1,2 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 400 mg/día.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina			
Esta pauta posológica se	0,3 mg/kg/día	0,6 mg/kg/día	1 – 10 mg/kg/día

debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	(una vez al día o divididos en dos dosis)	(una vez al día o divididos en dos dosis)	(una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección Interacciones Medicamentosas), se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.			
*Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es de 1 mg o más, pero menos de 2 mg, se recomienda tomar una dosis de lamotrigina de 2 mg en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es de menos de 1 mg, no se debe administrar Epilepax.			
** Si la dosis calculada de lamotrigina no equivale a comprimidos enteros, la dosis que se debe administrar es la correspondiente al número más bajo de comprimidos enteros			

Se debe controlar el peso del niño para asegurar que se mantiene la dosis terapéutica y en caso de que se produzcan cambios en el peso del paciente, la dosis debe ajustarse. Es probable que los pacientes con edad comprendida entre dos y seis años requieran la dosis de mantenimiento más alta del rango recomendado.

Una vez se ha alcanzado el control epiléptico con el tratamiento complementario, los FAEs administrados de forma concomitante pueden ser retirados y los pacientes pueden continuar en monoterapia con Epilepax.

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 (ver Advertencias y Precauciones) 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 tomará la decisión de iniciar el tratamiento en esta población, deben consultarse las secciones Advertencias y Precauciones, y Propiedades Farmacológicas.

Trastorno bipolar

En las siguientes tablas se describe la escalada de dosis recomendada y la dosis de mantenimiento para adultos de 18 años de edad y en adelante. El régimen de transición supone la realización de una escalada de dosis de lamotrigina hasta que se alcance una dosis de mantenimiento estable a lo largo de 6 semanas (Tabla 5) después de lo cual, si está clínicamente indicado, se pueden retirar los otros fármacos psicótrópicos y/o FAEs que se estén administrando (Tabla 6). El ajuste de dosis tras añadir otros fármacos psicótrópicos y/o FAEs se detalla a continuación (Tabla 7). No se deben superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca una erupción cutánea (ver Advertencias y Precauciones).

Tabla 5: Adultos de 18 años y en adelante – escalado de dosis recomendada hasta una dosis diaria total de mantenimiento estable en el tratamiento del trastorno bipolar

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Semana 5	Dosis de estabilización (Semana 6)*
Monoterapia con lamotrigina O terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	200 mg/día – dosis habitual para lograr una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Rango de dosis 100 - 400 mg/día empleadas en ensayos clínicos
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina):				
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día - dosis habitual para lograr una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Puede utilizarse una dosis máxima de 200 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato, pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 mg/día (divididos en dos dosis)	300 mg/día en la semana 6, aumentando a la dosis habitual de 400 mg/día en la semana 7, si fuera necesario, para alcanzar la respuesta óptima (divididos en
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección Interacciones Medicamentosas), se debe utilizar el escalado de dosis como tratamiento recomendado para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.				

* La dosis de estabilización a alcanzar será modificada dependiendo de la respuesta clínica.

Tabla 6: Adultos de 18 años y en adelante– dosis diaria total de mantenimiento estable, seguida de la retirada de fármacos concomitantes en el tratamiento del trastorno bipolar

Una vez que se ha logrado la dosis diaria de mantenimiento estable, el resto de los fármacos administrados conjuntamente pueden retirarse, según se describe a continuación:

Pauta de tratamiento	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (anterior a la retirada)	Semana 1 (inicio de la retirada)	Semana 2	A partir de la Semana 3 *
Retirada de valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se retire el valproato, la dosis de lamotrigina debe aumentar hasta el doble de la dosis de estabilización, sin superar un incremento de más de 100 mg/semana	100 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (divididos en dos dosis) 100 mg/día	
	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día	Mantener esta dosis (400 mg/día)
Retirada de inductores de la glucuronidación de lamotrigina , dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se retiren los siguientes fármacos: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	400 mg/día	400 mg/día	300 mg/día	200 mg/día
	300 mg/día	300 mg/día	225 mg/día	150 mg/día
	200 mg/día	200 mg/día	150 mg/día	100 mg/día
Retirada de fármacos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se retiren otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; divididos en dos dosis) (rango de dosis 100 - 400 mg/día)			
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección Interacciones Medicamentosas), la pauta de tratamiento recomendada de lamotrigina es, inicialmente, mantener la dosis actual y ajustar el tratamiento de lamotrigina basándose en la respuesta clínica.				

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

Tabla 7: Adultos de 18 años y en adelante – ajuste de la dosis diaria de lamotrigina tras añadir otros fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar

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

Pauta de tratamiento	Dosis actual de	Semana 1	Semana 2	A partir de
----------------------	-----------------	----------	----------	-------------

	estabilización de lamotrigina (antes de la adición)	(empezando con la adición)		la Semana 3
Al añadir valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar siempre que se añada valproato con independencia del uso concomitante de otros medicamentos	200 mg/día	100 mg/día	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg/día	150 mg/día	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
Al añadir inductores de glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato , dependiendo de la dosis de partida de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se añadan los siguientes fármacos, sin valproato: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	200 mg/día	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día
	150 mg/día	150 mg/día	225 mg/día	300 mg/día
	100 mg/día	100 mg/día	150 mg/día	200 mg/día
Al añadir fármacos que NO inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se administren otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; rango de dosis 100 - 400 mg/día)			
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección Interacciones Medicamentosas) se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.				

Estrategia de discontinuación en desorden bipolar: En los ensayos clínicos realizados, no se observó un aumento de la incidencia, gravedad o tipo de reacciones adversas producidas tras la finalización brusca del tratamiento con lamotrigina en comparación con placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden interrumpir el tratamiento con Epilepax sin realizar una reducción gradual de la dosis.

Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda el uso de Epilepax en niños menores de 18 años de edad debido a que un estudio aleatorizado de retirada demostró resultados de eficacia no significativos y un aumento de las notificaciones de suicidios (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas).

Recomendaciones generales de dosificación de Epilepax en poblaciones especiales

Mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales

Se ha demostrado que la administración de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) produce un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble, lo que da lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina. Después de realizar la escalada de dosis, puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta el doble) para conseguir una respuesta terapéutica óptima. Durante la semana libre de tratamiento con la píldora, se han observado aumentos de los niveles de lamotrigina de hasta el doble. Los efectos adversos relacionados con la dosis no pueden ser excluidos. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre del anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales; ver Advertencias y Precauciones e Interacciones).

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 (ver ver Advertencias y Precauciones e Interacciones). 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; ver ver Advertencias y Precauciones e Interacciones).

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 (ver sección Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas). 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.

Uso con 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 (ver Interacciones).

Uso con 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 (ver Interacciones).

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario realizar ningún ajuste de la posología con respecto a la pauta recomendada. La farmacocinética de lamotrigina en este grupo de edad no varía significativamente con relación a la población adulta.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución al administrar lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal terminal, la dosis inicial de lamotrigina debe ajustarse en base a lo indicado en las recomendaciones posológicas, teniendo en consideración la medicación concomitante que esté tomando el paciente; puede ser eficaz reducir las dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal significativa.

Insuficiencia hepática

Las dosis iniciales, de escalado y de mantenimiento se deben reducir generalmente en aproximadamente un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación Child-Pugh) y en un 75 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de la clasificación Child-Pugh). Las dosis de escalado y mantenimiento se deben ajustar en base a la respuesta clínica.

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 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.

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen asiático (principalmente chino Han y tailandeses) está asociado al riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) durante el tratamiento con lamotrigina. Si se ha detectado que el paciente es HLA-B*1502 positivo, se debe considerar cuidadosamente el uso de lamotrigina.

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 del DRESS (también conocido como un síndrome de hipersensibilidad), asociado a un patrón variable de síntomas sistémicos que incluye fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías de la sangre, del hígado y meningitis aséptica. 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.

En la mayoría de los casos al retirar el medicamento la meningitis aséptica fue reversible, pero en un número de casos hubo recurrencia al exponerse de nuevo a



lamotrigina. La re-exposición dio lugar a una aparición rápida de los síntomas que con frecuencia fueron más graves. El tratamiento con lamotrigina no se debe reiniciar en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento debido a una meningitis aséptica asociada a un tratamiento previo con lamotrigina.

También han existido notificaciones de reacciones de fotosensibilidad asociados con el uso de Lamotrigina. En varios casos la reacción ocurrió con una dosis elevada (400 mg o más), luego de un escalamiento de dosis o una rápida titulación en aumento. En caso que se sospeche fotosensibilidad asociada con Lamotrigina en un paciente que muestre signos de la misma (como una quemadura solar exagerada), debería considerarse la discontinuación del tratamiento. Si se considera clínicamente justificado la continuidad del tratamiento con Lamotrigina, debería advertirse al paciente acerca de evitar la exposición a la luz solar y la luz UV artificial y tomar medidas protectoras (por ej: uso de ropa para su protección y filtros solares).

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH)

Se han notificado casos de LHH en pacientes que están tomando lamotrigina (ver sección 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.

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.

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.

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 inhibitorio 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.

PACIENTES QUE ESTÉN EN TRATAMIENTO CON OTROS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN LAMOTRIGINA

No se debe administrar Epilepax a pacientes que están siendo tratados simultáneamente con otros medicamentos que contengan lamotrigina, sin consultarlo previamente con el médico.

Electrocardiograma 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 electrocardiograma de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.

Anormalidades del ritmo cardíaco y de la conducción

Las pruebas in vitro demostraron que la lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica de Clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. Con base en estos hallazgos in vitro, la lamotrigina podría enlentecer la conducción ventricular (ensanchar el QRS) e inducir proarritmia, que puede conducir a muerte súbita, en pacientes con cardiopatía estructural o funcional clínicamente importante (es decir, pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular cardíaca, congénita). enfermedad cardíaca, enfermedad del sistema de conducción, arritmias ventriculares, canalopatías cardíacas [p. ej., síndrome de Brugada], enfermedad cardíaca isquémica clínicamente importante o múltiples factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria). Cualquier beneficio esperado u observado de EPILEPAX en un paciente individual con enfermedad cardíaca estructural o funcional clínicamente importante debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos de arritmias graves y / o muerte para ese paciente. El uso concomitante de otros bloqueadores de los canales de sodio puede aumentar aún más el riesgo de proarritmia.

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.

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.

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 glucuronidación de lamotrigina.

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
		Lacosamida
		Perampanel
		Paracetamol

* Para orientación de la pauta posológica, ver sección "Posología", además para mujeres que toman anticonceptivos hormonales, ver también "Anticonceptivos hormonales" en la sección de Advertencias y Precauciones.

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 Forma 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.

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.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con crisis parciales de inicio, la administración concomitante con lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó a las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.

En un conjunto de análisis de datos de tres ensayos clínicos controlados con placebo, que investigaban la combinación con perampanel en pacientes con crisis parciales de inicio y con convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias, se observó que la dosis más alta de perampanel evaluada (12 mg/día) aumentó el aclaramiento de lamotrigina en menos de un 10%. Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque se han notificado cambios en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos antiepilépticos (FAEs), los estudios controlados no han presentado evidencia de que lamotrigina afecte a las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos que se administran concomitantemente. Los resultados procedentes de estudios *in vitro* indican que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de su lugar de unión a las proteínas plasmáticas.

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

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

Interacciones con otros fármacos:

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.

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 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.

Interacciones con otros fármacos

En un estudio realizado con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo a la mitad la concentración plasmática de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. Se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado en pacientes que reciben terapia concomitante con lopinavir/ritonavir (ver sección Posología y Forma de administración).

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) durante 9 días redujo el AUC y la C_{max} de lamotrigina en plasma (dosis única de 100 mg) una media de un 32% y un 6%, respectivamente. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con atazanavir/ritonavir, se debe utilizar una pauta posológica apropiada (ver sección Posología y Forma de administración).

Los datos de 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. Estos datos demuestran que lamotrigina es un inhibidor de TCO 2, con un valor CI₅₀ de 53,8 µM. 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 significación clínica de esto no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se co-administren estos medicamentos.

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 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.

Riesgo relacionado con lamotrigina

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 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 glucosagalactosa, 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).

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 Linfocitosis hemofagocítica (ver sección Advertencias y Precauciones) Linfadenopatía ¹ Pseudolinfoma	Muy raras 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) Hipogammaglobulinemia	Muy raras Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Agresividad, irritabilidad Confusión, alucinaciones, tics (motores y/o vocales) Pesadillas	Frecuentes Muy raras Frecuencia no conocida

Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^{†§}	Muy frecuentes
	Somnolencia ^{†§} , mareo ^{†§} , temblor [†] , insomnio [†] , agitación [§]	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 [§]	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 ^{5§}	Muy frecuentes
	Alopecia, reacción de fotosensibilidad	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens–Johnson [§]	Raras
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy raras
	Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia [§]	Frecuentes
	Reacciones de tipo lupus	Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio [†] , dolor [§] , dolor de espalda [§]	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, necrólisis 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).

- 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 antidotos 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 teniendo en cuenta los efectos potenciales sobre la conducción cardíaca. Se debe considerar el uso de terapia lipídica intravenosa para el tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes que responden insuficientemente al bicarbonato sódico. 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

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:

[Logo]

COLOMBO
Rosana Beatriz

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

Digitally signed by COLOMBO Rosana

Beatriz

DN: serialNumber=CUIL 27184764712,

c=AR, cn=COLOMBO Rosana Beatriz

Date: 2024.02.28 13:13:08 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-22111951- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 08:16:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 08:16:30 -03:00



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

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

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



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 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 maníaco-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 sufre erupciones cutáneas o insolaciones después de tomar lamotrigina y con exposición al sol o la luz artificial (por ejemplo, en un solarium).** Su médico verificará su tratamiento y puede aconsejarle que evite la luz solar o se proteja frente al sol (por ejemplo, que use una crema de protección solar y/o ropa de protección)
- **si en alguna ocasión ha tenido meningitis después de tomar lamotrigina**
- **si ya está tomando medicamentos que contienen lamotrigina.**
- **si padece una enfermedad llamada Síndrome de Brugada u otro problema cardíaco.** 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).

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. Este riesgo puede estar asociado con una variante genética en personas de origen asiático (principalmente chinos Han y tailandeses). Si usted es de tal origen y se le ha detectado esta variante genética (HLA-B*1502), hable con su médico antes de tomar Epilepax.

Síndrome de Brugada – Anormalidades del ritmo cardíaco y de la conducción cardíaca

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.

El riesgo de anomalías en el ritmo cardíaco aumenta en pacientes con enfermedades cardíacas de base o problemas de la conducción cardíaca y en pacientes que toman otras medicaciones que pueden afectar la conducción cardíaca. Los pacientes deben conocer y notificar los signos o síntomas cardíacos a su médico. Los pacientes que desarrollen síncope deben acostarse con las piernas levantadas y contactar a su médico.



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.

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.**

- **paracetamol**, utilizado para tratar el **dolor y la fiebre**.

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

Algunos medicamentos interactúan 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.

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.**

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.**

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.

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 – *necrólisis 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 necrólisis 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.

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*)
- erupción cutánea o insolación tras la exposición al sol o a la luz artificial (*fotosensibilidad*).

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 (*necrólisis 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*)
- linfocitosis hemofagocítica (LHH) (ver sección ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Epilepax y durante el tratamiento?)

- 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 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
- inflamación del riñón (*nefritis tubulointersticial*) o inflamación del riñón y del ojo (*síndrome de nefritis tubulointersticial aguda y uveítis*)
- pesadillas.
- 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
- nódulos o manchas rojizas en la piel (*pseudolinfoma*)

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)



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:

[LOGO]

COLOMBO

Rosana Beatriz

Digitally signed by COLOMBO Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL 27184764712,
c=AR, cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2024.02.28 13:12:32 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-22111951- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 08:16:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 08:16:06 -03:00