

REF.RF530103/13

REG.ISP N°F-21.137/14

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-1

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**LAMOTRIGINA****Comprimidos 25/50/100 mg****COMPOSICION:**

Cada comprimido contiene:

Lamotrigina 100 mg

Excipientes: celulosa microcristalina PH101, almidón glicolato sódico, lactosa monohidrato, **colorante D&C** amarillo **N°10** laca (quinolina), povidona K-30, celulosa microcristalina PH102, estearato de magnesio vegetal c.s.

Cada comprimido contiene:

Lamotrigina 50 mg

Excipientes: celulosa microcristalina PH101, almidón glicolato sódico, lactosa monohidrato, **colorante D&C** amarillo **N°10** laca (quinolina), povidona K-30, celulosa microcristalina PH102, estearato de magnesio vegetal c.s.

Cada comprimido contiene:

Lamotrigina 25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina PH101, almidón glicolato sódico, lactosa monohidrato, **colorante D&C** amarillo **N°10** laca (quinolina), povidona K-30, celulosa microcristalina PH102, estearato de magnesio vegetal c.s.**VIA DE ADMINISTRACION:**

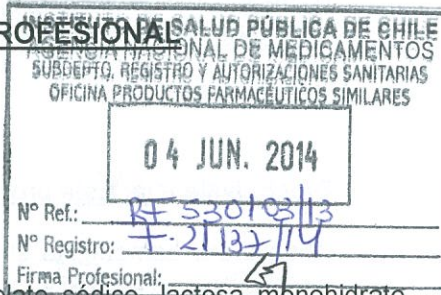
Oral

CLASIFICACION:

Antiepiléptico.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:**Mecanismo de Acción:** los resultados de estudios farmacológicos sugieren que la Lamotrigina inhibe los canales de sodio sensibles a la diferencia de potencial (ddp), estabilizando las membranas neuronales e inhibiendo la liberación de neurotransmisores, especialmente el glutamato, un aminoácido excitatorio que representa un papel clave en la generación de las crisis epilépticas.**Farmacodinamia:** Los test destinados a evaluar los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central, usando una dosis de 240 mg de Lamotrigina administrada a voluntarios adultos sanos, los resultados no diferían de los obtenidos con el placebo, mientras que 1000 mg de fenitoina y 10 mg de diazepam comprometerán significativamente la buena coordinación motora visual y los movimientos oculares, el aumento de la inestabilidad corporal y produjeron efectos sedantes subjetivos.

En otro estudio, una dosis oral única de 600 mg de carbamazepina comprometieron significativamente la buena coordinación motora visual y movimientos oculares, mientras que



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-2

la mayor inestabilidad corporal y la frecuencia cardíaca, en cuanto a los resultados con Lamotrigina a dosis de 150 mg y 300 mg no difieren de las observadas con placebo.

Farmacocinética:**Bioequivalencia: Este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica**

Absorción: Lamotrigina se absorbe rápida y completamente por el intestino, sin tener un metabolismo significativo de primer paso. La concentración plasmática máxima ocurre aproximadamente 2,5 horas después de la administración oral del fármaco. El tiempo necesario para que se obtenga la concentración máxima es discretamente retardado después de la alimentación, pero la extensión de la absorción no es afectada.

El perfil farmacocinético es lineal hasta 450 mg, a dosis más alta testada. Existe una variación considerable de las concentraciones máximas en estado de equilibrio entre individuos, pero en los mismos individuos, esta concentración raramente varía.

Unión a proteínas: Los datos in vitro indican que Lamotrigina se une aproximadamente el 55% a las proteínas plasmáticas en las concentraciones en plasma que varían entre 1 y 10 mcg / ml (10 mcg / ml es de 4 a 6 veces la concentración en plasma observado en los ensayos clínicos).

Debido a que Lamotrigina se une débilmente a las proteínas plasmáticas, las interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos mediante competición por los sitios de unión de proteínas no son deseables, pero su desplazamiento probablemente dé lugar a toxicidad. La unión de la proteína de plasma Lamotrigina no se altera en presencia de concentraciones terapéuticas de fenitoína, ácido valproico o fenobarbital. Lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) de sitios de unión de proteínas.

Distribución: Lamotrigina presenta una unión a proteínas plasmáticas de un 55%, y es poco probable que esa unión resulte en toxicidad. Su volumen de distribución es de 0.92 a 1.22L/Kg

Metabolismo: UDP-glucuronil transferasa han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de Lamotrigina.

Lamotrigina induce discretamente su propio metabolismo, dependiendo de la dosis. Entretanto, no existe evidencia de que Lamotrigina afecte la farmacocinética de otras drogas antiepilépticas y los datos sugieren que sea poco probable las interacciones entre Lamotrigina y las drogas metabolizadas por las mismas enzimas del citocromo P450.

Eliminación: La media vida de eliminación en adultos sanos, en estado de equilibrio es de 39 ± 14 mL/min. La eliminación de Lamotrigina es primeramente por metabolización, seguida de eliminación urinaria de material conjugado con glicuronideo. Menos del 10% de Lamotrigina es excretada por la orina de forma inalterada. Apenas 2% de sustancias relacionadas de la droga son excretadas en las heces.

La vida media de eliminación es independiente de la dosis. La vida media de eliminación promedio en adultos saludables es de 24 a 35 horas. En un estudio con individuos afectados por el Síndrome de Gilbert, la eliminación promedio aparente fue reducida en un 32% cuando comparado con los controles normales, sin embargo los valores están dentro de los rangos normales de la población general.

La vida media de Lamotrigina es significativamente afectada por la medicación concomitante. La vida media promedio es reducida por aprox. 14 horas cuando la Lamotrigina es administrada con drogas inductoras de glicuronidación, tales como carbamazepina y fenitoína, y es aumentada a un promedio de aprox. 70 horas cuando es coadministrada con valproato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-3

PACIENTES ESPECIALES:

Niños: La eliminación ajustada al peso corporal es mayor en niños que en los adultos, con valores más altos en niños menores de 5 años. La vida media de Lamotrigina es generalmente, menor en niños que en adultos, con un valor promedio de aprox. 7 horas cuando es administrada justamente con drogas inductoras enzimáticas, tales como la carbamazepina y la fenitoína.

La vida media de Lamotrigina es aumentada a un valor promedio de 45 a 50 horas cuando se coadministra con valproato.

Ancianos: Los resultados de los análisis farmacocinéticos de una población, incluyendo pacientes jóvenes y ancianos con epilepsia involucrados en las mismas pruebas, indicaron que el clearance de Lamotrigina no se altera de modo clínicamente relevante. Después de la administración de una única dosis aislada, la eliminación aparente decrece en un 12%, de

35mL/min en pacientes con 20 años a 31mL/min en pacientes con 70 años. El decrecimiento después de 48 semanas de tratamiento fue de 10%, de 41 a 37mL/min entre grupos jóvenes y ancianos. Adicionalmente, la farmacocinética de Lamotrigina fue estudiada en 12 individuos ancianos saludables, después de una única dosis de 150 mg. La eliminación promedio en estos ancianos (0.39mL/min/Kg) se encontró dentro de los rangos promedios de eliminación (0.31 a 0.65mL/min/Kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos después de la dosis única de 30 a 450mg.

Pacientes con insuficiencia renal: Diez voluntarios con insuficiencia renal crónica y otros seis voluntarios con tratamiento con hemodiálisis a los cuales se les administro la dosis única de 100mg de Lamotrigina, el promedio de CL/F fue de 0.42mL/min/Kg (insuficiencia renal crónica), 0.33mL/min/Kg (entre las hemodiálisis), y 1.57mL/min/Kg (durante la hemodiálisis) comparada a 0.58mL/min/Kg en voluntarios sanos. El promedio de vida media plasmática fue de 42.9h (insuficiencia renal crónica), 57.4h (entre las hemodiálisis) y 13h (durante las hemodiálisis), comparada con 26.2h en voluntarios sanos.

Considerando el promedio, aprox. 20% (entre 5.6% y 35.1%) de la cantidad de Lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminada durante 4 horas de hemodiálisis. Para esta población, dosis iniciales de Lamotrigina deben ser basadas en pacientes en uso de drogas antiepilépticas. Dosis reducidas de mantención pueden ser afectivas para pacientes con significativa falta de función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: Un estudio farmacocinético con dosis única evalúa 24 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática y 12 individuos saludables como control. La eliminación aparente medio de la Lamotrigina fue de 0,31; 0,24 y 0,10 mL/min/Kg en pacientes con insuficiencia hepática grado A, B y C (clasificación Child-Pugh), respectivamente, en comparación con 0,34 mL/min/Kg en los individuos control sano.

El escalamiento y mantención de las dosis generalmente deben ser reducidas en 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 75% en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). El escalamiento y la mantención de las dosis deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica de los pacientes.

INDICACIONES:**1.-Epilepsia:**

Uso combinada: Lamotrigina esta indicada como terapia adjunta en crisis parciales en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad o mayores. También está indicada como terapia adjunta en las crisis generalizadas, incluidas las convulsiones tónico-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-4

clónicas y las asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad o mayores.

Uso en monoterapia: Lamotrigina está indicada en monoterapia en pacientes adultos con crisis parciales, en las crisis generalizadas incluidas las convulsiones tónico-clónicas y las asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y que están en tratamiento con un solo medicamento anticonvulsivante inductor enzimático.

La seguridad y eficacia de lamotrigina no se ha establecido en los siguientes casos: monoterapia inicial; en conversión a monoterapia a partir del tratamiento de un anticonvulsivante no inductor enzimático, como por ejemplo, valproato; para conversión simultánea a monoterapia a partir de un tratamiento previo con dos o más medicamentos anticonvulsivantes y en pacientes menores de 16 años, a excepción de aquellos con crisis parciales y crisis generalizadas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

2.- Trastorno Bipolar:

Lamotrigina está indicada para el tratamiento de mantención del trastorno bipolar tipo I, en adultos y mayores de 18 años, para disminuir la frecuencia de aparición de trastornos del ánimo (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos).

~~Lamotrigina es un fármaco antiepiléptico (DAE) indicado para el tratamiento de las crisis convulsivas parciales y crisis generalizadas. Puede ser utilizado como monoterapia (única droga en el tratamiento) o en terapias combinadas (asociada con otros medicamentos).~~

~~Adultos y niños a partir de los 12 años: Lamotrigina es una droga antiepiléptica indicada como adyuvante en monoterapia para el tratamiento de crisis convulsivas parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.~~

~~No se recomienda el tratamiento inicial en esquema de monoterapia en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente.~~

~~Después de controlar la epilepsia con terapia combinada, drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes generalmente pueden ser retiradas, sometiéndose a la monoterapia con Lamotrigina.~~

CONTRAINDICACIONES:

Lamotrigina está contraindicada en individuos con conocida hipersensibilidad a Lamotrigina o a cualquier otro de sus componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **Exantema:**

Existen relatos de reacciones adversas dermatológicas que generalmente han ocurrido en las primeras 8 semanas después del inicio del tratamiento con Lamotrigina. La mayoría de los exantemas (rash) son leves y autolimitados, entretanto, exantemas de piel graves, que requieren hospitalización y discontinuación de Lamotrigina fueron relatados. Estos casos son potencialmente peligrosos para la vida e incluyen el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrosis epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell).

Los adultos participantes en los estudios, utilizando las dosis recomendadas, la incidencia de exantema de la piel grave fueron de aprox. 1:500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos han sido reportados como SJS (1:1000).

Los riesgos de exantemas graves es mayor en niños que en adultos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-5

Datos disponibles sugieren que la incidencia de exantemas asociados a hospitalización de niños es de 1:300 a 1:100.

En niños, la presencia inicial de exantemas puede ser confundida con una infección viral. Los médicos deben considerar la posibilidad de reacciones medicamentosas en niños que desarrollan síntomas de exantema y fiebre durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Además, el riesgo global de apareamiento de un exantema puede estar fuertemente asociado a:

-Altas dosis iniciales de Lamotrigina y dosis que exceden el rango de dosis recomendado;

-Uso concomitante de valproato.

Se debe tener cuidado al tratar pacientes con historia de alergia o rash cutáneo a otras drogas antiepilépticas, ya que la frecuencia de rash no grave después del tratamiento con Lamotrigina fue aproximadamente 3 veces mayor en estos pacientes que en aquellos que no presentan historia de alergia o rash.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollan exantema deben ser rápidamente evaluados y/o discontinuar el uso de Lamotrigina, a menos que el exantema se muestre claramente no relacionado a la droga. Es recomendado que no se reinicie el tratamiento con Lamotrigina en pacientes que presentaron exantemas en el tratamiento anterior con Lamotrigina, a menos que el beneficio sea mayor al riesgo.

Exantema también han sido relatados como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociada a un estándar variable de síntomas sistémicos, incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades hematológicas y hepáticas. Un síndrome exhibe un amplio espectro de gravedad clínica y rara vez puede conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia orgánica múltiple. Es importante notar las manifestaciones de hipersensibilidad precoces (por ejemplo: fiebre, linfadenopatías) pueden estar presentes, aunque tal vez no ocurra rash cutáneo. Si tales señales y síntomas estuvieran presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y uso de Lamotrigina debe interrumpirse, a menos que pueda ser establecida una etiología alternativa.

- **Agravamiento del cuadro clínico y riesgo de suicidio:**

25% a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse por lo menos una vez y pueden presentar empeoramiento de los síntomas depresivos y/o apareamiento de ideas y comportamientos suicidas, estén tomando o no medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamotrigina. También hay evidencia de que los pacientes con epilepsia presentan un riesgo elevado de suicidarse.

Los pacientes recibiendo Lamotrigina para el trastorno bipolar deben ser rigurosamente monitoreados para la detección de agravamiento clínico (incluido el desarrollo de nuevos síntomas) y suicidio, sobre todo al inicio de un ciclo de tratamiento o en ocasiones en que la dosis fue modificada. Algunos pacientes, como aquellos con un historial de comportamiento de pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes del inicio del tratamiento, pueden correr mayor riesgo de pensamientos suicidas y de tentativas de suicidio, y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitoreo para la detección de cualquier agravamiento de sus condiciones (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el apareamiento de ideas/comportamiento suicida e ideas de hacerse daños a sí mismos y buscar asistencia médica inmediatamente si esos síntomas se presentan.

Se debe considerar cuidadosamente la modificación del esquema terapéutico, incluyendo, posiblemente, la discontinuación del medicamento, en pacientes que experimentan agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o apareamiento de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-6

ideas/comportamientos suicidas, sobre todo si los síntomas fueran graves, de inicio abrupto y si no eran parte de los síntomas del paciente

La incidencia de ideas y comportamiento suicidas fue evaluada en un análisis combinando de estudios clínicos placebo-controlados con Lamotrigina, participando un total de 6467 pacientes de varias indicaciones.

En el subgrupo de estudios de tratamiento bipolar, la tasa de eventos fue numéricamente superior, pero no estadísticamente significativa, para Lamotrigina (29/1212 (2.4%)), en comparación con placebo (19/1054(1.8%)). En un análisis combinado de indicaciones psiquiátricas, los eventos fueron más comunes en el primer mes de tratamiento en pacientes recibiendo Lamotrigina. Los eventos comportacionales fueron más comunes en pacientes de sexo masculino.

En un subgrupo de estudio de epilepsia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de eventos entre Lamotrigina y placebo. Aunque el número de eventos de ideas y comportamiento suicidas haya sido muy bajo (6/1073(0.6%) para Lamotrigina y 2/805(0.3%) para placebo) para permitir una comparación definitiva entre los grupos de tratamiento, la tasa de eventos relatada en este análisis de Lamotrigina es consistente con un posible efecto de clase reportado por la FDA, basado en un meta análisis de 11 medicamentos anticonvulsivantes, incluida la Lamotrigina.

- **Anticonceptivos hormonales:**

Efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de la Lamotrigina: Se ha demostrado que la combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30mcg/150mcg) aumenta la eliminación de Lamotrigina por aproximadamente dos veces, resultando en la reducción de los niveles de Lamotrigina (véase Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción). Después de la titulación, mayores dosis de mantenimiento de Lamotrigina pueden ser necesarias (en hasta dos veces o más) para conseguir la respuesta terapéutica máxima. En las mujeres que no están utilizando sustancias que inducen la glucuronidación de Lamotrigina y están en uso anticonceptivo hormonal que incluye de una

semana de medicamento inactivo (por ejemplo, una semana sin píldora), aumentos transitorios graduales en los niveles de Lamotrigina se producirán durante el semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán más grandes cuando se aumenta la dosis de Lamotrigina días previos o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación (véase Posología).

Los médicos deberán proporcionar un seguimiento clínico apropiado a las mujeres que comiencen o paren de tomar anticonceptivos durante el tratamiento con Lamotrigina, puede ser necesario un ajuste de Lamotrigina.

Otros contraceptivos orales y tratamiento de Terapia de Reposición Hormonal no fueron estudiadas, entretanto ellos pueden, de forma similar, afectar los parámetros farmacocinéticos de Lamotrigina.

Efectos de Lamotrigina en eficacia de anticonceptivos hormonales: Un estudio interactivo con 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando Lamotrigina y anticonceptivos hormonales (asociación de etinilestradiol/levonorgestrel) son administrados en combinación, hay un modesto aumento en la eliminación de levonorgestrel y alteraciones en los niveles de FSH y LH en suero (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacciones). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, no se puede descartar que estos cambios resultan en una disminución de la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman medicamentos hormonales y Lamotrigina. Por lo tanto, los pacientes deben ser instruidos para informar inmediatamente al médico cualquier cambio en su ciclo menstrual, ejemplo: sangrado.

- **Dihidrofolato reductasa:**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-7

Lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por lo tanto, no hay posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante tratamiento prolongado. Sin embargo, en periodos de hasta un año, la Lamotrigina no provoca alteraciones significativas en la concentración de hemoglobina, en un volumen corpuscular medio y en las concentraciones de folato en el suero o eritrocitos. Para periodos de tratamiento de hasta cinco años no hay alteraciones significativas en la concentración de folato en los eritrocitos.

- **Insuficiencia renal:**

En estudios de dosis única, en pacientes con enfermedad renal terminal, las concentraciones plasmáticas de Lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, como es esperado que haya una acumulación del metabolito glicuronato se debe tener cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia renal.

- **Pacientes tratados con otras formulaciones que contienen Lamotrigina:**

Lamotrigina no debe ser administrado a pacientes que están siendo tratados con otras formulaciones que contienen Lamotrigina, sin recomendación médica.

- **Epilepsia:**

Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, la suspensión brusca de Lamotrigina puede provocar crisis de rebote. A menos que sea necesaria una interrupción abrupta (en los casos exantema, por ejemplo), la dosis de Lamotrigina debe ser reducida gradualmente durante un período de 2 semanas.

Hay informes en la literatura que las crisis convulsivas graves, incluyendo el estado de mal epiléptico, puede dar lugar a rabdomiolisis, disfunción orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada, a veces lleva a la muerte. Casos similares se han producido en asociación el uso de Lamotrigina.

- **Embarazo y lactancia:**

La administración de Lamotrigina no redujo la fertilidad en los animales en los estudios reproducción. No hay experiencia del efecto de Lamotrigina sobre la fertilidad humana.

Los datos posteriores a la comercialización, como resultado de varios registros prospectivos de embarazo, documentan resultados de casi 2.000 mujeres expuestas a Lamotrigina utilizada en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. Los datos disponibles hasta el momento no indican un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas asociado con el uso Lamotrigina. Se observó un aumento en el riesgo de fisuras orales asociados con el uso de Lamotrigina durante el embarazo. El aumento en el riesgo no se ha confirmado durante el análisis datos de otros 6 registros. Los datos relacionados a la utilización de Lamotrigina en combinación con otros medicamentos son insuficientes para evaluar el riesgo de malformaciones asociadas con otros agentes y el uso concomitante de Lamotrigina.

Como la mayoría de las drogas, la Lamotrigina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que, criterios clínicos, el beneficio potencial para la madre justifica cualquier riesgo posible para la el desarrollo fetal.

Los cambios fisiológicos relacionados con el embarazo pueden afectar a los niveles y/o efectos terapéutica de la Lamotrigina. Hay reportes de disminución de los niveles de Lamotrigina durante embarazo. Se debe asegurar el adecuado seguimiento clínico de la mujer embarazada tomando Lamotrigina.

Existe poca información sobre el uso de Lamotrigina en la lactancia. Los datos preliminares indican que esta sustancia pasa a la leche materna, por lo general en concentraciones del orden de 40-60% de la concentración sérica. En un pequeño número de bebés alimentados con leche materna la concentración sérica de Lamotrigina alcanzó niveles compatibles con lo que pueden ocurrir efectos farmacológicos.

El beneficio potencial de la lactancia materna se debe considerar contra el riesgo potencial de efectos adversos a los bebés.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-8

- Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria:**

Dos estudios con voluntarios demostraron que el efecto de la Lamotrigina sobre la coordinación motora visual, movimientos oculares, movimientos corporales y la sedación no diferir de placebo.

En los estudios clínicos con Lamotrigina eventos adversos de características neurológicas como mareos y diplopía se reportaron. Por lo tanto, los pacientes deben evaluar cómo afecta el tratamiento con Lamotrigina antes de conducir y manejar maquinaria.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

La UDP-glucuronil-transferasa, ha sido identificada como la enzima responsable del metabolismo de Lamotrigina. No hay evidencia de que la Lamotrigina provoque inducción o inhibición clínicamente relevantes de las enzimas hepáticas oxidativas que metabolizan los fármacos y las interacciones entre Lamotrigina y fármacos metabolizados por la enzima citocromo P450 son poco probable. La Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y, probablemente, no tiene consecuencias clínicas significativas.

Tabla 1

Efectos de otras drogas en la glucuronidación de la Lamotrigina

Drogas que inhiben significativamente la glucuronidación de Lamotrigina	Drogas que inducen significativamente la glucuronidación de Lamotrigina	Drogas que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de Lamotrigina
Valproato	Carbamazepina, fenitoina, primidona, fenobarbitona, rifampicina, lopinavir/ritonavir, asociación de etinilestradiol/levonorgestrel*	Litio, bupropion, olanzapina, oxcarbamazepina, felbomato, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, topiramato, zonisamida

*Otros anticonceptivos orales y terapias de reposición hormonal no fueron estudiados, aunque puedan afectar los parámetros farmacocinéticos de forma similar.

-Recomendaciones posológicas generales para los pacientes especiales-mujeres tomando anticonceptivos hormonales y advertencias.

- Interacciones con otros medicamentos:**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-9

El valproato, que inhibe la glucuronidación de Lamotrigina, reduce el metabolismo y aumenta la vida media de Lamotrigina cerca de dos veces.

Algunos agentes antiepilépticos (tales como fenitoina, carbamazepina o fenobarbital y primidina) que inducen las enzimas hepáticas de metabolización de drogas, inducen la glucuronidación de Lamotrigina, aumentando su metabolismo.

Hay informes de eventos en el sistema nervioso central - incluyendo mareos, ataxia, diplopia, visión borrosa y náuseas - en pacientes que toman carbamazepina después de la introducción de Lamotrigina. Estos eventos se resuelven normalmente cuando la dosis de carbamazepina se reduce. Se observó un efecto similar durante un estudio de Lamotrigina con oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero la reducción de la dosis no fue investigada.

En un estudio de voluntarios adultos sanos, utilizando dosis de 200 mg de Lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, se observó que la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de Lamotrigina y la Lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio de voluntarios sanos, la coadministración de felbamato (1200 mg dos veces al día) y Lamotrigina (100 mg dos veces al día durante 10 días) no mostraron tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de Lamotrigina.

Basado en el análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos en pacientes que reciben Lamotrigina solo o junto con gabapentina, la eliminación de Lamotrigina no parece ser alterada por gabapentina.

Interacciones potenciales entre levetiracetam y Lamotrigina fueron investigadas evaluando las concentraciones séricas de ambos agentes durante estudio clínico placebo-controlado. Estos datos indican que la Lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y levetiracetam no afecta la farmacocinética de Lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de Lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante con pregabalina (300 mg tres veces al día).

El topiramato no afectó a las concentraciones plasmáticas de Lamotrigina, en cuanto se observó un aumento de 15% a concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la coadministración de zonisamida (200 a 400 mg/día), Lamotrigina (150 a 500 mg/día) durante 35 días no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de Lamotrigina.

Aunque modificaciones han sido reportadas las concentraciones en plasma con otras drogas antiepilépticas, los estudios controlados no mostraron ninguna evidencia de que Lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos cuando se administran de forma concomitante.

La evidencia de los estudios in vitro mostraron que la Lamotrigina no altera la unión de otras drogas antiepilépticas a proteínas plasmáticas.

En un estudio en 10 voluntarios varones sanos, se encontró que la rifampicina aumentó la eliminación, y disminución de la vida media de Lamotrigina para la inducción de enzimas hepáticas responsable de la glucuronidación. En los pacientes que reciben tratamiento concomitante con rifampicina, debe utilizarse el régimen de tratamiento recomendado para Lamotrigina y los inductores de la glucuronidación competitiva.

En un estudio de voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir, redujo aproximadamente la mitad de las concentraciones plasmáticas de Lamotrigina, probablemente por inducción de glucuronidación. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para inducir la glucuronidación de Lamotrigina debe ser considerado.

- **Interacciones con otros agentes psicoactivos:**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-10

La farmacocinética de litio después de la administración de 2 g de gluconato de litio anhidro, dos veces al día durante 6 días, a 20 sujetos sanos, no fue alterada por la administración concomitante de 100 mg/día de Lamotrigina.

Múltiples dosis orales de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de una sola dosis de Lamotrigina en 12 sujetos y sólo había un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC) del metabolito glucurónido de Lamotrigina.

En un estudio de voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujo el área bajo la curva (AUC) y $C_{\max}$ de Lamotrigina tiene un promedio de 24% y 20%, respectivamente. En general, se espera que un efecto de esta magnitud no sea clínicamente relevante. Lamotrigina, en dosis de 200 mg no afectó a la farmacocinética de la olanzapina.

Dosis orales múltiples de Lamotrigina 400 mg al día no tuvo efecto clínico significativo en la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos saludable.

Después de la coadministración de risperidona 2 mg de Lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios presentaron somnolencia, comparando 1 de 20 cuando tomaron risperidona sola y cuando Lamotrigina se administró sola.

En los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito primario Lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se ve mínimamente afectada por la coincubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol o lorazepam. Datos sobre el metabolismo de bufuralol obtenidos del microsoma hepático humano sugiere que la Lamotrigina no reduce la eliminación de los fármacos eliminados predominantemente por CYP2D6. Los resultados de los experimentos in vitro también sugieren que es poco probable

que la eliminación de Lamotrigina se ve afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

- **Interacción con anticonceptivos hormonales:**

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de Lamotrigina: En un estudio con 16 voluntarios, se encontró que el uso de anticonceptivos que contienen 30 mcg de etinil estradiol y 150 mcg levonorgestrel asociado, causaron un aumento en la eliminación oral de Lamotrigina en aproximadamente dos veces, resultando una reducción promedio de 52% y 39% en el área bajo la curva (AUC) y $C_{\max}$, respectivamente. Las concentraciones séricas de Lamotrigina aumentó gradualmente durante el curso de una semana de medicación inactiva (por ejemplo, una semana sin anticoncepción) con concentraciones predosis al final de semana inactiva de la medicación y en promedio alrededor de dos veces mayor que durante la coterapia.

Efecto de la Lamotrigina en la farmacocinética de anticonceptivos hormonales: En un estudio de 16 voluntarios, una dosis de equilibrio de 300 mg de Lamotrigina no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol asociado con el medicamento. Se observó aumento moderado en la eliminación oral del componente levonorgestrel, lo que resulta una reducción promedio de 19% y 12% en el área bajo la curva (AUC) y $C_{\max}$ de levonorgestrel, respectivamente. Medidas de concentraciones séricas de FSH, LH y estradiol durante el estudio indicaron una cierta pérdida de supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres.

Aunque la medición de la progesterona sérica se ha indicado que no había evidencia de hormona la ovulación en cualquiera de los 16 voluntarios. El impacto del aumento moderado en la eliminación de levonorgestrel y cambios en las concentraciones séricas de FSH y LH en la actividad ovulatoria es desconocido (ver Precauciones). El efecto de diferentes dosis de 300mg de Lamotrigina/día no se ha estudiado y los estudios con otras formulaciones hormonales femeninas no se llevaron a cabo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg****REACCIONES ADVERSAS:**

Se utiliza la siguiente conversión para clasificar los efectos indeseables: muy comunes ($>1/10$), comunes ($>1/100$, $<1/10$), poco comunes ($>1/1000$, $<1/100$), raros ($>1/10000$, $<1/1000$), muy raros ($<1/10000$).

Disturbios de la piel y tejido subcutáneo:

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

Muy común: exantema cutáneo.

Durante otros estudios clínicos:

Muy común: exantema cutáneo.

Raro: Síndrome de Stevens-Johnson

Muy raro: necrosis epidérmica tóxica.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron exantemas cutáneos (rash cutáneo) en hasta 10% de los pacientes que tomaban Lamotrigina y en 5% de los pacientes que tomaban placebo. Los exantemas cutáneos llevaron a la suspensión del tratamiento con Lamotrigina en 2% de los pacientes. El exantema, normalmente de apariencia maculo-papular, generalmente aparece dentro de 8 semanas después del inicio del tratamiento, ocurriendo regresión con la suspensión de la droga.

Raramente, fueron observados exantemas cutáneos graves, incluyendo Síndrome Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Sin embargo la mayoría de los casos ocurrió pronta recuperación con la suspensión de la droga, algunos pacientes experimentan déficit de cicatrización irreversibles y en algunos casos raros muerte.

El riesgo de exantema global parece estar asociado con:

-Altas dosis iniciales de Lamotrigina, y dosis que exceden el escalamiento de la dosis recomendada en la terapia con Lamotrigina.

-Uso concomitante con valproato.

Exantemas han sido relatados como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociada a un estándar variable de síntomas sistémicos.

Disturbios de sistema sanguíneo y linfático:

Muy raro: anormalidades hematológicas incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis.

Anormalidades hematológicas pueden o no estar asociadas a síndrome de hipersensibilidad.

Disturbios del sistema inmunológico:

Muy raro: Síndrome de hipersensibilidad ** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia de múltiples órganos.

**Exantemas también fue relatado como parte del síndrome de hipersensibilidad asociado a un estándar variable de síntomas sistémicos como fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades de sangre e hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, llevar a un síndrome de coagulación diseminada (CID) e insuficiencia de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-12

hipersensibilidad prematuras (ejemplo: fiebre y linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente.

Si las señales y síntomas estuvieran presentes, el paciente deberá ser evaluado inmediatamente y se discontinúa la administración de Lamotrigina, cuando una etiología alternativa no sea establecida.

Disturbios psiquiátricos:

Común: irritabilidad.

Poco común: agresividad.

Muy raros: tics, alucinaciones, confusión.

Disturbios de sistema nervioso:

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

Muy común: dolor de cabeza.

Comunes: enfermedad, insomnio, mareo, temblor.

Poco común: ataxia.

Durante otros estudios clínicos:

Muy común: dolor de cabeza, vértigo.

Comunes: nistagmo, temblor, ataxia, enfermedad, insomnio.

Muy raros: agitación, disturbios de los movimientos, empeoramiento de enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de convulsiones.

Fue relatado que la Lamotrigina puede empeorar los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente. Hay relatos aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta predisposición.

Disturbios oculares:

Muy comunes: diplopía, visión borrosa.

Raro: conjuntivitis.

Disturbios gastrointestinales:

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

Común: náuseas.

Durante otros estudios clínicos:

Común: disturbios gastrointestinales (incluyendo vómitos y diarrea).

Disturbios hepato-biliares:

Muy raros: test de función hepática aumentada, disfunción hepática, insuficiencia hepática.

La disfunción hepática ocurre generalmente asociada a reacciones de hipersensibilidad, fueron relatados casos aislados sin señales claras de hipersensibilidad.

Disturbios musculoesquelético y de tejido conjuntivo:

Muy raros: reacciones semejantes al lupus.

Disturbios generales

Común: fatiga.

POSOLÓGIA:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-13

Administración: Lamotrigina debe ser consumido entero, con la ayuda de un vaso de agua. Si una dosis calculada de Lamotrigina (por ejemplo: para uso en niños y pacientes con insuficiencia hepática) no puede ser dividida en dosis menores, la dosis a ser administrada será igual a la menor dosis equivalente a un comprimido entero.

Reintroducción a la terapia: Los médicos deben evaluar la necesidad de escalamiento de dosis o reintroducir la terapia con Lamotrigina, en pacientes que descontinuaron su uso por alguna razón, una vez que hay serios riesgos de exantema asociados a altas dosis iniciales y al exceder la dosis recomendada para el escalamiento de Lamotrigina. Cuanto mayor el intervalo entre el uso previo y la reintroducción, mayor el cuidado que se debe tomar en el escalamiento de la dosis de mantenimiento. Cuando este intervalo excede 5 vidas medias, Lamotrigina debe ser escalonada a la dosis de mantenimiento de acuerdo con un programa apropiado.

Se recomienda que la Lamotrigina no sea reiniciada en pacientes que hayan descontinuado su uso por causa de exantema asociado al tratamiento previo con Lamotrigina, a menos que el potencial beneficiario exceda los posibles riesgos.

Epilepsia: Cuando drogas antiepilépticas de uso concomitante son retiradas para monoterapias con Lamotrigina y cuando la droga antiepiléptica es adicionada al régimen de tratamiento conteniendo Lamotrigina, se debe considerar los efectos sobre la farmacocinética de Lamotrigina.

Dosis en monoterapias:

Adultos y niños sobre 12 años de edad: La dosis inicial de Lamotrigina en monoterapia es de 25 mg, una vez al día, por 2 semanas, seguida por 50 mg, una vez al día, por 2 semanas. A partir de ese momento, la dosis debe ser aumentada en hasta un máximo de 50 – 100 mg, cada 1- 2 semanas, hasta que sea alcanzada una respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para alcanzar una respuesta ideal es de 100 – 200 mg/día, administrados una vez al día y en dos dosis fraccionadas. Algunos pacientes pueden necesitar de hasta 500 mg/día de Lamotrigina para alcanzar la respuesta deseada.

Cuando existe riesgo de exantema, la dosis inicial o de escalamiento de la dosis siguiente no debe ser excedida.

Dosis en terapia combinada:

Adultos y niños sobre 12 años de edad: En aquellos pacientes que reciben valproato, con o sin otra droga antiepiléptica (DAE), la dosis inicial de Lamotrigina debe ser de 25 mg, en días alternados, por 2 semanas, seguidos por 25mg, una vez al día, por dos semanas. En seguida, la dosis debe ser aumentada hasta un máximo de 25- 50 mg, a cada una o dos semanas, hasta

que una respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantención para alcanzar una respuesta optima debe ser de 100 – 200 mg/día, administrada una vez al día o fraccionadas en dos tomas.

En aquellos pacientes tomando DAEs concomitantes con otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de Lamotrigina, con o sin otras DAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamotrigina es 50mg, una vez al día, por dos semanas, seguidos por 100 mg/día, administrados en dos dosis fraccionadas, por dos semanas.

A partir de ese momento, la dosis se debe administrar hasta un máximo de 100 mg a cada 1 – 2 semanas, hasta que se obtiene una respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para una respuesta adecuada es de 200-400 mg/día, administrados en dos dosis fraccionadas.

Algunos pacientes pueden necesitar de hasta 700 mg/día de Lamotrigina para alcanzar una respuesta deseada.

REF.RF530103/13

REG.ISP N°F-21.137/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-14

En pacientes cuando estén tomando otras drogas que no induzcan o inhiben significativamente la glucuronidación de Lamotrigina, la dosis inicial de Lamotrigina es de 25 mg una vez al día por 2 semanas, seguidos por 50 mg, una vez al día, por dos semanas. A partir de ese momento, la dosis debe ser aumentada hasta un máximo de 50 a 100 mg a cada 1 – 2 semanas, hasta que una respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantención para obtener una respuesta optima es de 100 – 200 mg/día, administrados una vez al día o en dos dosis fraccionadas.

Tabla 1

Régimen de tratamiento en Epilepsia para adultos y mayores de 12 años.

	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantención
Monoterapia	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser aumentadas hasta 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada con valproato <u>independiente de cualquier medicamento concomitante</u>	12,5 mg (25 mg administrados en días alternados)	25 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser aumentadas hasta 25-50 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada sin valproato	Este régimen de dosis <u>posológico</u> debe ser usado con : <u>Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver interacciones)</u> otras drogas que no inducen o inhiben significativamente a glucuronidación de Lamotrigina	25 50 mg (una vez al día)	400-200 mg <u>200-400 mg</u> (una vez al día o dos dosis fraccionadas <u>dividido en dos tomas</u>). Para llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser aumentadas en hasta 50-400 <u>100</u> mg a cada 1-2 semanas.
	Este régimen de dosis debe ser usado con: <u>otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera</u>	50 25 mg (una vez al día)	200-400 <u>100-200</u> mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser

REF.RF530103/13

REG.ISP N°F-21.137/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-15

significativa, la glucuronidación de Lamotrigina (ver interacciones)			aumentadas hasta 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y con otros inductores de la glucuronidación de Lamotrigina.			

NOTA: en pacientes tomando DAEs cuya interacción farmacocinética con Lamotrigina sea desconocida, el régimen de tratamiento recomendado para el uso de asociación Lamotrigina/valproato debe ser utilizado.

Cuando hay riesgo de exantema, la dosis inicial y de escalamiento de la dosis siguiente no deben ser excedidos.

Niños de 2 a 12 años

En los pacientes que tomen valproato con/sin algún otra DAE, la dosis inicial de lamotrigina es de 0,15 mg/kg de peso corporal/día administrada una vez durante dos semanas, seguida por 0,3 mg/kg/día administrada una vez al día durante dos semanas. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 0,3 mg/kg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 1 a 5 mg/kg/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 200 mg/día.

En los pacientes que tomen DAEs concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de la lamotrigina (ver interacciones) con/sin otras DAEs (excepto valproato), la dosis inicial de lamotrigina es de 0,6 mg/kg de peso corporal/día dividida en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida por 1,2 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias durante dos semanas. En adelante, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 1,2 mg/kg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 5-15 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de la lamotrigina (ver Interacciones), la dosis inicial de Lamotrigina es de 0,3 mg/kg de peso corporal/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida de 0,6 mg/kg/día administrados una vez al día o divididos en dos tomas diarias por dos semanas. En adelante, la dosis debe ser aumentada a un máximo de 0,6 mg/kg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 1-10 mg/kg/día administrados una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios de peso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado para niños de 2-12 años de edad en la farmacoterapia combinada de la EPILEPSIA (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento		Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento
Terapia adjunta con valproato independiente de cualquier medicamento concomitante		0,15 mg/kg* (una vez al día)	0,3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0,3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dividida en dos tomas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia adjunta sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona	0,6 mg/kg (dividida en dos dosis)	1,2 mg/kg (dividida en dos dosis)	Incrementos de 1,2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dividida en dos tomas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).			
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	0,3 mg/kg (dividida en una o dos dosis)	0,6 mg/kg (dividida en una o dos dosis)	Incrementos de 0,6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dividida en dos tomas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman DAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
*Cuando la menor potencia comercializada son los comprimidos de 5 mg: si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 2,5 a 5 mg, entonces se pueden tomar 5 mg día por medio durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 2,5 mg, entonces no se debe administrar Lamotrigina. No es posible iniciar con exactitud la terapia con Lamotrigina usando las guías posológicas recomendadas en pacientes pediátricos con pesos menores a 17 kg.				

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni el escalamiento subsecuente de la dosis (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Es posible que los pacientes de 2 a 6 años de edad requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del intervalo recomendado.

Niños menores de 2 años de edad:

No ha sido estudiado el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 2 años de edad . Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMOTRIGINA en niños menores de 2 años de edad.

REF.RF530103/13

REG.ISP N°F-21.137/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-17

TRASTORNO BIPOLAR**Adultos (18 años de edad y mayores)**

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni el escalamiento subsecuente de la dosis.

LAMOTRIGINA se recomienda para uso en los pacientes con trastorno bipolar en riesgo de un futuro episodio depresivo.

Para prevenir la recurrencia de los episodios depresivos se debe observar el siguiente régimen de transición. El régimen de transición involucra el escalamiento de la dosis de lamotrigina a una dosis de mantenimiento de la estabilización durante seis semanas (ver Tabla 3, más adelante) después de lo cual, si está clínicamente indicado, otros fármacos psicotrópicos y/o antiepilépticos pueden ser discontinuados (ver Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de Lamotrigina en la manía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

Tabla 3: Escalamiento de la dosis hasta la dosis de mantenimiento recomendada para adultos (mayores de 18 años de edad) tratados para TRASTORNO BIPOLAR

Régimen de Tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de Estabilización Objetivo (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo, valproato	12.5 mg (administración de 25 mg día por medio)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dividido en dos tomas diarias)	100 mg (una vez al día o dividido en dos tomas diarias) (máxima dosis diaria de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO estén tomando inhibidores como el valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dividido en dos tomas diarias)	200 mg (dividido en dos tomas diarias)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día si es necesario en la semana 7 (dividida en dos tomas diarias)
c) Monoterapia con lamotrigina o Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones) Por ejemplo: litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina.	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dividida en dos tomas diarias)	100 mg (una vez al día o dividida en dos tomas diarias)	200 mg (Rango de dosis de 100-400 mg) (una vez al día o dividido en dos tomas diarias)
NOTA: En los pacientes que toman DAEs de los que no se conozca actualmente la interacción farmacocinética con la lamotrigina, se debería usar el escalamiento de la dosis recomendado para la lamotrigina con la administración concurrente de valproato.				

****La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.**

a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (por ejemplo: Valproato).

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de LAMOTRIGINA es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-19

dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato.

Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).

En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de LAMOTRIGINA es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con Lamotrigina o terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. Ej: litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina.

La dosis inicial de Lamotrigina en pacientes que estén tomando litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina y no están tomando inductores o inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina o están tomando lamotrigina en monoterapia, es de 25 mg una vez al día durante dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día (o dividido en dos tomas diarias) durante dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-20

Tabla 4: Dosis diaria total de mantenimiento para la estabilización en el TRASTORNO BIPOLAR después de la discontinuación de los fármacos psicotrópicos o antiepilépticos concomitantes.

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (por ejemplo: Valproato)	Duplicar la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana. Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones) (incluyendo litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMOTRIGINA, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado con LAMOTRIGINA y valproato concurrente.			

* La dosis puede ser aumentada hasta 400 mg/día, según sea necesario.

(a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato

Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de LAMOTRIGINA al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.

(b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de LAMOTRIGINA (vea Interacciones).

A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de LAMOTRIGINA en el transcurso de tres semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-21

(c) Después de la discontinuación de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativas la glucoronidación de lamotrigina (Ver Interacciones); tales como fármacos psicotrópicos o DAEs sin interacción farmacocinética clínica por ejemplo, litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazapina.

Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de Lamotrigina en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR después de la adición de otros medicamentos:

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de LAMOTRIGINA luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

REF.RF530103/13

REG.ISP N°F-21.137/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg

FPr-22

Tabla 5: Ajuste de la dosis diaria de lamotrigina en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR después de la adición de otras medicaciones

Régimen de Tratamiento	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina por ejemplo, valproato, dependiendo de la dosis original de lamotrigina.	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina, en pacientes que NO estén tomando valproato y dependiendo de la dosis original de lamotrigina. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones).	Mantener la dosis objetivo alcanzada en el escalamiento de la dosis (200 mg/día) (rango de 100-400 mg)			

NOTA: En los pacientes que toman DAES de los que no se conozca actualmente la interacción farmacocinética con la lamotrigina, se debería usar el régimen de tratamiento recomendado para la lamotrigina con la administración concurrente de valproato.

Discontinuación de la Lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar:

En las pruebas clínicas, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de LAMOTRIGINA comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMOTRIGINA sin reducción paulatina de la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-23

- **Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)**

El uso de LAMOTRIGINA no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de LAMOTRIGINA para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Recomendaciones posológicas generales para pacientes especiales:

-Mujeres tomando anticonceptivos hormonales: Iniciando el tratamiento con Lamotrigina en pacientes que ya están tomando anticonceptivos hormonales:

Sin embargo, hay evidencia de que los anticonceptivos hormonales aumentan la eliminación de Lamotrigina, ningún ajuste de escalamiento de la dosis de Lamotrigina debe ser necesario, basándose solamente en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de dosis debe seguir las directrices recomendadas, considerando un hecho que la Lamotrigina debe ser adicionada a un inhibidor de la glucuronidación de Lamotrigina, por ejemplo, valproato; y o de Lamotrigina ser adicionado un inhibidor de glucuronidación se Lamotrigina, por ejemplo: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, rifampicina y lopinavir/ritonavir, y que la Lamotrigina es adicionado en ausencia de valproato, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, rifampicina y lopinavir/ritonavir (tabla 1).

Iniciando el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estaban tomando dosis de mantención de Lamotrigina y no estaban tomando sustancias inductoras de la glucuronidación de Lamotrigina.

Puede ser necesario aumentar la dosis de mantención de Lamotrigina en hasta 2 veces, de acuerdo con la respuesta individual.

Interpretación del uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estaban tomando dosis de mantención de Lamotrigina y no estaban tomando sustancias inductoras de la glucuronidación de Lamotrigina.

Pueden ser necesarios reducir la dosis de mantención de Lamotrigina en hasta 50%, de acuerdo con la respuesta individual.

-Pacientes ancianos (sobre 65 años de edad): Ningún ajuste de dosis es necesario. La farmacocinética de Lamotrigina en este grupo de edad no es diferente significativamente de los adultos no ancianos.

-Insuficiencia hepática: Las dosis iniciales de escalamiento y mantención deben ser generalmente reducidas en aprox. 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child-pugh grado B) y en un 75% una insuficiencia hepática grave (child-pugh grado C). las dosis de escalamiento y mantención deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica.

-Insuficiencia renal: Se debe tener cautela al administrar Lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. En pacientes en estado terminal de insuficiencia renal, las dosis iniciales de Lamotrigina deben ser basadas en el régimen de DAEs de pacientes, dosis de mantención reducidas pueden ser eficaces para pacientes con insuficiencia renal significativa.

SOBREDOSIS:

Signos y señales: fue descrita la ingestión aguda de dosis de hasta 10 a 20 veces a la dosis terapéutica máxima. La sobredosis resulto en síntomas que incluyen somnolencia, ataxia, inconciencia y coma.

Tratamiento: en el caso de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado para recibir tratamiento sintomático y de soporte apropiado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS 50 mg**

FPr-24

Se indica, lavado gástrico.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO:

Guardar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) y protegido de la humedad, en su envase original y en un lugar seguro.

BIBLIOGRAFIA

www.es.wikipedia.org

www.vademecum.es

www.rxlist.com

www.drugs.com

Monografía Lamictal ISP