

Lamirax®

Lamotrigina

Comprimidos dispersables

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición:

Cada comprimido dispersable de 5 mg contiene: Lamotrigina 5 mg. Exipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilelulosa; silicato aluminico magnešio; glicolato sódico de almidón; polivinilpirrolidona K-30; sacarina sódica; esencia de frutilla; esencia de crema; estearato de magnesio.

Cada comprimido dispersable de 25 mg contiene: Lamotrigina 25 mg. Exipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilelulosa; silicato aluminico magnešio; glicolato sódico de almidón; polivinilpirrolidona K-30; sacarina sódica; esencia de frutilla; esencia de crema; estearato de magnesio.

Cada comprimido dispersable de 50 mg contiene: Lamotrigina 50 mg. Exipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilelulosa; silicato aluminico magnešio; glicolato sódico de almidón; polivinilpirrolidona K-30; sacarina sódica; esencia de frutilla; esencia de crema; estearato de magnesio.

Cada comprimido dispersable de 100 mg contiene: Lamotrigina 100 mg. Exipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilelulosa; silicato aluminico magnešio; glicolato sódico de almidón; polivinilpirrolidona K-30; sacarina sódica; esencia de frutilla; esencia de crema; estearato de magnesio.

Cada comprimido dispersable de 200 mg contiene: Lamotrigina 200 mg. Exipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilelulosa; silicato aluminico magnešio; glicolato sódico de almidón; polivinilpirrolidona K-30; sacarina sódica; esencia de frutilla; esencia de crema; estearato de magnesio.

Acción terapéutica:

Antiepileptico, código ATC N03 A X09.

Indicaciones:

Epilepsia: Terapia Coadyuvante: lamotrigina está indicada como terapia coadyuvante en crisis parciales en adultos y niños mayores de 2 años. También está indicada en las convulsiones generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños mayores de 2 años.

Monoterapia: lamotrigina está indicada para ser utilizado como monoterapia en pacientes adultos con crisis parciales que recibían tratamiento con una única droga antiepileptica inducadora enzimática.

La seguridad y eficacia de lamotrigina no ha sido establecida como monoterapia inicial; para reemplazar como monoterapia a drogas antiepilepticas no inducadoras enzimáticas (por ejemplo: valproato); o para reemplazar como monoterapia en aquellos pacientes que están bajo tratamiento con 2 o más drogas antiepilepticas. No se han demostrado la seguridad y efectividad en pacientes menores de 16 años, salvo aquellos que presentan crisis parciales y/o el Síndrome de Lennox-Gastaut.

Trastornos Bipolares: Lamotrigina está indicada en el tratamiento de mantenimiento de los Trastornos Bipolares Tipo I al fin de retroagregar la ocurrencia de los episodios de cambio de humor (depresión, manía, hipomanía y episodios mixtos) en pacientes tratados por cambios bruscos del humor con los tratamientos habituales. La eficacia de lamotrigina en el tratamiento de los episodios agudos no está establecida. Los médicos que decidan utilizar lamotrigina por períodos de tiempo prolongado (más de 18 meses) deberán evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo en cada paciente en forma individual.

Características farmacológicas:

Acción farmacológica:

Mecanismo de acción: el mecanismo exacto de la acción anticonvulsivante de lamotrigina es desconocido. Un mecanismo propuesto involucra el efecto en los canales de sodio. Estudios farmacológicos in vitro sugieren que lamotrigina inhibe los canales de sodio voltaje sensibles, estabilizando así los membranas neuronales con modulación consecuente de la liberación presináptica de aminoácidos excitadores (ej glutamato y aspartato). A pesar de que se desconoce su importancia en el uso humano, los siguientes datos caracterizan la actividad de lamotrigina en ensayos de unión a receptores.

Lamotrigina tiene un débil efecto inhibitorio en el receptor 5HT3 de serotonina ($IC_{50} = 18 \mu M$). No muestra una alta afinidad de unión ($IC_{50} > 100 \mu M$) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosina A₁, A₂, adrenérgico α₁; α₂ Y β, dopamina D₁ Y D₂, gama aminobutyrico (GABA) A y B; histamina H₁; opioide KAPPA; acetilcolina; muscarinica; y serotonina 5HT₂. Los estudios no pudieron detectar un efecto de lamotrigina en los canales de calcio dihidropiridína sensibles. Tienen efectos débiles en el receptor opioide sigma ($IC_{50}=145 \mu M$). Lamotrigina lamento inhibió la foma de norepinefrina, dopamine, serotonina, o ácido aspártico ($I_C > 100 \mu M$).

Lamotrigina in vitro inhibe la dihidrofolato reducida, una enzima que cataliza la reducción de dihidro a tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima puede interferir con la biosíntesis de proteínas y dólidos nucleicos.

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

Farmacocinética: Los estudios farmacocinéticos de lamotrigina en una sola dosis, en voluntarios sanos determinan una vida media de 32.8 h., un Tmax de 2.2 h. y un clearance sistémico de 0.44 ml/min/kg. La depuración de lamotrigina es afectada por la co-administración de drogas antiepilepticas. Es eliminado más rápidamente en pacientes que fuman drogas antiepilepticas (DAEs) inducadoras de enzimas hepáticas incluyendo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona.

Sin embargo, el ácido valproico disminuye la depuración de lamotrigina (duplica el $T_{1/2}$ de eliminación de lamotrigina) administrado con o sin otros DAEs.

Por lo tanto la dosis de lamotrigina debe ser reducida a menos de la mitad cuando se administren juntas.

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

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

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

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

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

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

Posología y forma de administración:

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

Si los comprimidos son masticados, consuma una pequeña cantidad de agua o jugo de fruta diluido para ayudar a disolverlos.

Para dispersar el comprimido, agregue el mismo a una pequeña cantidad de líquido (una cuchara, o cucharas para cubrir el comprimido). Aproximadamente 1 minuto después, cuando el comprimido se haya dispersado totalmente, agite la solución y consume la cantidad total inmediatamente. No se deben administrar cantidades parciales de los comprimidos dispersos.

Epilepsia:

Dosis en monoterapia:

- **Adultos y niños mayores de 12 años:**

La dosis inicial recomendada como monoterapia es de 25 mg de Lamirax® una vez por día durante dos semanas, seguido de 50 mg de Lamirax® una vez al día por otras dos semanas.

Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 50 -100 mg cada uno o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr un resultado óptimo es de 100-200 mg/día en una o dos tomas diarias.

Algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 500 mg/diarios de Lamirax® para obtener una respuesta deseada.

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

Semana 1 - 2 25 mg (una vez al día)

Semana 3 - 4 50 mg (una vez al día)

Dosis de mantenimiento 100-200 mg (una o dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento deberán ser incrementados 50-100 mg cada 1-2 semanas.

La dosis inicial y las subsiguientes dosis escalonadas no deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (ver Precauciones y Advertencias)

Dosis en terapia de adición o terapia adjunta:

Adultos y niños mayores de 12 años: Lamirax® adicionado a pacientes bajo tratamiento con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona (sin valproato)

Semana 1 - 2 50 mg una vez al día

Semana 3 - 4 100 mg al día divididos en 2 dosis

Dosis de mantenimiento 300-500 mg (en dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, la dosis debe ser incrementada en 100 mg cada 1-2 semanas.

Lamirax® adicionado a pacientes bajo un régimen de tratamiento antiepileptico que incluye valproato

Semana 1 - 2 25 mg en días alternos

Semana 3 - 4 25 mg una vez al día

Dosis de mantenimiento 100-400 mg (una o dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento deberán ser incrementados 25-50 mg cada 1-2 semanas. La dosis usual de mantenimiento en pacientes en los que se agrega lamotrigina a valproato está en el rango de 100 a 200 mg/día

La dosis inicial recomendada y las subsiguientes dosis escalonadas no deben ser excedidas, debido al riesgo de erupción (ver Precauciones y Advertencias).

Niños de 2 a 12 años: Lamirax® adicionado a pacientes bajo tratamiento con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona (sin valproato)

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

Lamirax® adicionado a pacientes bajo un régimen de tratamiento antiepileptico que incluye valproato

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

La dosis inicial y las subsiguientes dosis escalonadas no deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (ver Precauciones y Advertencias)

Conversión desde la Terapia Adjunta con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato como drogas antiepilepticas simples a monoterapia con Lamirax® en pacientes mayores de 16 años con epilepsia: el objetivo del régimen de transición es hacer efectiva la conversión de la monoterapia con Lamirax® bajo condiciones que aseguren un adecuado control de convulsiones mientras se mitiga el riesgo de rash sería asociada con la titulación rápida de Lamirax®.

La dosis de mantenimiento recomendada de Lamirax® como monoterapia es de 50 mg/día, dividido en 2 dosis. Para evitar un riesgo aumentado de rash, la dosis inicial recomendada y la escala de los dosis subsiguientes de Lamirax® no debería ser excedida.

Conversión desde la Terapia Adjunta con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona a monoterapia con Lamirax®: después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de Lamirax® de acuerdo a los lineamientos de la tabla, la droga antiepileptica concurrente deberá ser retirada en descensos de 20% cada semana a lo largo de un período de 4 semanas. El régimen para el retiro de la droga antiepileptica concurrente está basada en la experiencia obtenida del ensayo clínico de monoterapia controlada.

Conversión desde la Terapia Adjunta con valproato a monoterapia con Lamirax®: el régimen de conversión involucra 4 pasos. Primero, alcanzar una dosis de 200 mg/día de Lamirax® de acuerdo a los lineamientos de la tabla siguiente. Segundo, mientras se sostiene la dosis de Lamirax® en 200 mg/día, el valproato deberá ser gradualmente retirado, a razón de 500 mg/día por semana. Este régimen de dosificación es luego mantenido por 1 semana. Tercero, Lamirax® deberá ser incrementado a 300 mg/día mientras el valproato es simultáneamente disminuido a 250 mg/día. Este régimen deberá ser mantenido por 1 semana. Cuarto, el valproato deberá ser retirado luego de discontinuado completamente y el Lamirax® aumentado a razón de 100 mg/día cada semana hasta alcanzar la dosis recomendada en monoterapia de 500 mg/día. Conversión desde la Terapia Adjunta con valproato hacia monoterapia con Lamirax® en pacientes mayores de 16 años de edad.

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

Conversión desde la Terapia Adjunta con drogas antiepilepticas diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato hacia monoterapia con Lamirax®: no pueden proveerse lineamientos de dosificación específicos para la conversión a monoterapia con Lamirax® de acuerdo a las drogas antiepilepticas distintas a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona o valproato. Dosis de mantenimiento habitual para epilepsia: las dosis habituales de mantenimiento identificadas en las tablas están derivadas de los regímenes de dosificación empleados en los estudios placebo-terapia adjunta controlado, en los cuales la eficacia de Lamirax® fue establecida. En los pacientes que reciben regímenes multidiárga empleando carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona sin valproato, dosis de mantenimiento tan altas como 700 mg/día han sido utilizadas con Lamirax® como terapia adjunta. En los pacientes recibiendo sólo valproato, las dosis de mantenimiento de Lamirax® como terapia adjunta han sido tan elevadas como 200 mg/día. La ventaja de utilizar dosis por arriba de aquellas recomendadas en las tablas no han sido establecidas en los ensayos controlados.

Estrategia de discontinuación para pacientes con epilepsia: para los pacientes que están recibiendo Lamirax® en combinación con otras drogas antiepilepticas, deberá considerarse una discontinuación gradual de las drogas antiepilepticas en el orden inverso al orden de comienzo de las convulsiones o una aparición empírica independiente de otras convulsiones son observadas. Si existe la decisión de discontinuar la terapia con Lamirax®, se recomienda la reducción de dosificación de los pasos durante al menos 2 semanas (aproximadamente 50% por semana) o menos que asuntos de seguridad requieran un retiro más rápido (ver Precauciones). La discontinuación de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona deberá prolongar la vida media de lamotrigina; la discontinuación de valproato deberá acortar la vida media de lamotrigina.

Niveles plasmáticos target para pacientes con epilepsia: un rango de concentración plasmática terapéutica no ha sido establecido para lamotrigina. La dosis de Lamirax® debería basarse sobre la respuesta terapéutica.

- **Niños menores de 2 años:** No se dispone la información suficiente sobre el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años.

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

- **Insuficiencia renal y hepática:** Las dosis iniciales de Lamirax® deberán estar basadas en los regímenes de dosificación para drogas antiepilepticas arriba descritas; dosis reducidas de mantenimiento pueden ser efectivas en pacientes con déficit funcional renal significativo. Han sido evaluados pocos pacientes con déficit funcional severo durante el tratamiento crónico con Lamirax®. Debido a que existen experiencias inadecuadas en esta población, Lamirax® deberá ser utilizado con precaución en estos pacientes. Hasta tanto no se disponga de mayor información, no se recomienda la utilización de lamotrigina en pacientes con insuficiencia hepática.

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

El tratamiento con lamotrigina deberá titularse de acuerdo a que se utilice como monoterapia o asociado a otros fármacos de acuerdo a los parámetros indicados en la siguiente tabla:

	Monoterapia	Pacientes tratados con valproato	Pacientes tratados con carbamazepina u otro fármaco inducitor enzimático
Semana 1 y 2	25 mg / día	25 mg / día por medio	50 mg / día
Semana 3 y 4	50mg / día	25 mg / día	100 mg / día en dosis divididas
Semana 5	100 mg / día	50 mg / día	200 mg / día en dosis divididas
Semana 6	200 mg / día	100 mg / día	300 mg / día en dosis divididas
Semana 7	200 mg / día	100 mg / día	Hasta 400 mg / día en dosis divididas

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

Si se adicionan otras drogas posteriormente, la dosis de lamotrigina puede necesitar ser ajustada. Debido al riesgo aumentado de rash, la dosis inicial recomendada y la titulación de las dosis subsiguientes de lamotrigina deberán ser respetadas.

	Descontinuación de cualquier otra droga psicotrópica	Descontinuación de valproato	Descontinuación de carbamazepina u otro fármaco inducitor enzimático
	Dosis actual de lamotrigina (mg/día) 100	Dosis actual de lamotrigina (mg/día) 400	
Semana 1	Mantener la dosis actual de lamotrigina	150	400
Semana 2	Mantener la dosis actual de lamotrigina	200	300
Semana 3 y en adelante	Mantener la dosis actual de lamotrigina	200	200

No existe evidencia de por cuánto tiempo el paciente con trastorno bipolar debería ser tratado con lamotrigina. La evaluación sistemática de pacientes que fueron mantenidos bajo tratamiento durante largo plazo demostró que lamotrigina es efectiva para mantener a los pacientes libres de síntomas. De todos maneras los pacientes deberán ser evaluados a fin de determinar la necesidad de este tratamiento de mantenimiento. En caso de suspender lamotrigina en los pacientes con trastornos bipolares, la suspensión de la medicación no deberá realizarse en forma abrupta. La discontinuación de lamotrigina deberá realizarse con un esquema de reducción de dosis cada 2 semanas (aproximadamente 50% cada semana) a menos que por cuestiones de seguridad dicha discontinuación deba ser realizada más rápidamente. Inicio de Lamotrigina® en mujeres que toman anticonceptivos orales: aunque los anticonceptivos orales han mostrado modificar el clearance de lamotrigina, no se deben hacer ajustes a las escalas de dosis recomendadas de lamotrigina basadas únicamente en esa asociación. Deben respetarse las instrucciones de escala (ver Dosis en terapia adicional o terapia adjunta) para la asociación de lamotrigina con otros antiepilépticos. Inicio con anticonceptivos orales en mujeres bajo dosis de mantenimiento con Lamotrigina® y que NO toman otros inducidores de la glucuronidación de lamotrigina: puede ser necesario aumentar hasta el doble la dosis de lamotrigina según la respuesta de la paciente (ver Precauciones, Advertencias e Interacciones). Cese la toma de un anticonceptivo oral en mujeres bajo dosis de mantenimiento con Lamotrigina® y que NO toman otros inducidores de la glucuronidación: puede ser necesario disminuir la dosis de mantenimiento con lamotrigina hasta un 50% según la respuesta de la paciente (ver Precauciones, Advertencias e Interacciones).

Contraindicaciones:

Lamotrigina® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a lamotrigina y en aquellos con insuficiencia hepática.

Advertencias:

Las drogas antiepilépticas (DAES), pueden aumentar el riesgo de ideas o de comportamientos suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier DAES para cualquier indicación deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento. En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados por medio del metanálisis de la FDA (23 mayo de 2008), con 11 DAES, utilizadas para tratar epilepsia, trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (Riesgo Relativo ajustado: 1.89, 95% CI: 1.2,2.7). Hubieron cuatro suicidios en pacientes tratados con DAES en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo. Se permitió la administración de DAES en los pacientes que ya habían comenzado su uso para permitir estimar el efecto de los DAES sobre suicidio. El médico que considera prescribir cualquier DAES debe balancear ese riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. Las indicaciones para los cuales se presentan DAES comprenden patologías que en si mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y/o comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del aumento de riesgo de ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar de la necesidad de estar alerta para la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas o comportamientos suicidas. La lamotrigina y otras drogas antiepilépticas también usadas en desórdenes psiquiátricos y otras condiciones han duplicado el riesgo de suicidabilidad (ideación o conductas suicidas) en un 0.43% comparado en pacientes recibiendo placebo 0.22%. El incremento del riesgo o la conducta suicida, observado en pacientes tratados con lamotrigina por epilepsia, desórdenes psiquiátricos y otras condiciones, se encuentra aumentado comparado con placebo y no parecería estar relacionada con un subgrupo de pacientes a los cuales se les podía atribuir el riesgo incrementado. El riesgo relativo de suicidio era mayor en pacientes con epilepsia comparado con pacientes que recibían estas drogas por indicación psiquiátrica u otras condiciones. Todos los pacientes que se encuentran bajo tratamiento o iniciando una droga antiepiléptica deben ser monitoreados de cerca si se advierten cambios de conducta que podrían indicar la emergencia o el empeoramiento del pensamiento suicida o depresión.

Han sido reportados rash severo que requiere interrupción y discontinuación del tratamiento en asociación con el uso de lamotrigina. La incidencia de estos rash, los cuales incluyeron el síndrome de Stevens-Johnson es aproximadamente del 0.8% (8 por 1000) en pacientes pediátricos (menores de 16 años) que recibían lamotrigina como terapia coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia o de 0.3% (3 por 1000) en adultos en tratamiento coadyuvante para la epilepsia. En pacientes bajo tratamiento con lamotrigina como terapia coadyuvante para la epilepsia, el riesgo de rash fue de 0.08% (1.8 por 1000) en pacientes adultos que recibían lamotrigina como terapia coadyuvante. En un grupo de 1983 pacientes pediátricos con epilepsia que recibían lamotrigina como terapia coadyuvante hubo un caso de muerte relacionada con el rash. Han sido reportados casos raros de necrosis epidérmica tóxica y/o muerte relacionada con rash en pacientes adultos y pediátricos, pero sus números son muy pequeños para permitir una estimación precisa de la frecuencia. Debido a que la incidencia de rash severo es mayor en la población pediátrica que en los adultos, el uso de lamotrigina en pacientes menores de 16 años sólo está aconsejado en aquellos pacientes que padecen crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o en pacientes con crisis parciales. Aparte de la edad, no existen otros factores identificados que puedan predecir la ocurrencia o la severidad del rash asociado con el uso de lamotrigina. Existen algunas hipótesis, todavía no probadas, que la aparición del rash puede ser incrementada por la coadministración de lamotrigina y valproato (incluyendo el ácido valproico y el divalproato sódico); una dosis inicial de lamotrigina por encima de las recomendadas; o un exceso en la titulación de la dosis recomendada para lamotrigina. Sin embargo, han sido reportados casos de rash en ausencia de estos factores. La mayoría de los casos de rash que comprometen la vida asociados con lamotrigina han ocurrido entre las 2 y 8 semanas del inicio del tratamiento. Sin embargo casos aislados han sido reportados después de un prolongado tiempo de tratamiento (por ejemplo: 6 meses). Por consiguiente, la duración del tratamiento no puede depender como un medio para predecir el riesgo potencial a propósito de la primera operación del rash. Aunque también ocurren rash benignos con lamotrigina, no es posible predecir cuáles de ellos pueden transformarse en serios o con amenaza para la vida. Por consiguiente, la lamotrigina deberá ser discontinuada ante el primer signo de rash, si bien se sabe que el rash no es reembolsado con la droga. La discontinuación del tratamiento puede no prevenir la progresión del rash hacia una forma que amenace la vida o produce una discapacidad permanente o estructural.

Eventos dermatológicos: aproximadamente el 10% de los individuos con epilepsia y el 14% con trastornos bipolares expuestos a lamotrigina desarrollan rash cutáneo, sin embargo, no en todos los casos puede ser atribuidos a la droga. 5% de pacientes expuestos a placebo también desarrolla rash cutáneo. Tipicamente el rash ocurre en los primeros 4-6 semanas de tratamiento. La incidencia del rash parece aumentar en pacientes tratados con otras drogas que incluyen valproato y otros antiepilépticos. Cuando se ha usado valproato y lamotrigina, en combinación la incidencia es aún mayor. La misma parece quedar con la magnitud de la dosis inicial y su posterior incremento. Los eritematosas maculopapulares y/o eritematosas son las más comunes. Raramente ocurren rashes más serios con compromiso sistémico. El inicio benigno del rash no indica una evolución totalmente benigna, sin embargo, un número significativo de pacientes que han desarrollado rash con lamotrigina han continuado el tratamiento sin complicaciones.

Antes del comienzo del tratamiento los pacientes deben ser advertidos: - El rash puede ocurrir. - Que de ocurrir debe ser informado inmediatamente a su médico. Los informes de rash cutáneo deben ser evaluados rápidamente para determinar si es necesario la suspensión del tratamiento. Si se toma la decisión de continuar el tratamiento en presencia del rash, es esencial un estricto control. Rash severo que requiere interrupción: La mayoría de las erupciones han sido breves y autolimitantes, aunque han sido informadas erupciones cutáneas serias potencialmente amenazadoras para la vida, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidémica tóxica (ver Reacciones adversas). Aproximadamente la incidencia de erupciones cutáneas serias en adultos, es de 1 en 1000. El riesgo es mayor en niños que en adultos. Los datos disponibles de estudios realizados sugieren que la incidencia en niños que requieren hospitalización varía de 1 en 300 y en 100. En niños el cuadro inicial eruptivo puede ser confundido con una infección. Los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción a la fiebre o la erupción que desarrolla síndromes enterotoxicos o fiebre durante las primeras 8 semanas de tratamiento. En 340 sujetos que participaron en ensayos clínicos, la incidencia de rash que requirió interrupción fue del 0.3%. En estos individuos no ocurrieron episodios fatales pero en informes obtenidos durante la observación, el rash ha sido asociado con casos fatales. Entre los rashes que requirieron interrupción hubo casos de síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidémica tóxica, angioedema y rash asociado con fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalidades hematológicas y hepáticas. Existe evidencia de que la inclusión de valproato en terapia combinada, incrementa el riesgo de rash severo y amenazador para la vida. Suspensión del tratamiento por rash: no hay indicadores de severidad certeros, el retiro de lamotrigina debido a rashes es una decisión médica. La discontinuación más común fue en pacientes bajo regímenes de drogas que incluían valproato, pero aún más frecuente cuando lamotrigina fue co-administrada con valproato. Como en general el rash ocurre asociado a otros signos y síntomas es imposible discernir en qué proporción el mismo fue causa principal, para el retiro de la droga. Para determinar la importancia del rash, deberá considerarse que un número significativo de pacientes con erupción cutánea confluyeron con el tratamiento sin presentar ningún evento.

Insuficiencia hepática aguda/alteración multiorgánica: ha sido reportado un caso de insuficiencia hepática fulminante recibiendo concomitantemente valproato y carbamazepina. Se reportaron casos fatales asociados con falla multiorgánica y diferentes grados de insuficiencia hepática en la fase de precomercialización de lamotrigina.

Convulsiones por retiro de droga: como regla las drogas antiepilépticas no deben ser suspendidas abruptamente por la posibilidad de que aumenten las convulsiones.

Anticonceptivos hormonales: efectos de los anticonceptivos hormonales en la eficacia de lamotrigina: Un estudio con la asociación etilenestradiol 30mcg/levonorgestrel 50mcg demostró un aumento en el clearance de lamotrigina de aproximadamente 3 veces, resultando en una disminución de los niveles de lamotrigina en la titulación. Mayores dosis de mantenimiento de lamotrigina (4 veces hasta el doble) pueden ser necesarias para obtener máxima respuesta del tratamiento. En mujeres que no están tomando simultáneamente un inducitor de la glucuronidación de lamotrigina y que si están bajo anticoncepción hormonal que incluye a los que tienen una semana de descanso ("pill-

free week") pueden ocurrir aumentos graduales y transitorios en los niveles de lamotrigina durante la semana de descanso. Estos incrementos pueden ser mayores cuando los aumentos de la dosis de lamotrigina se realizan en el día anterior o durante la semana de descanso del anticonceptivo hormonal. (Ver Posología y forma de administración). Los médicos deben tener experiencia en el manejo apropiado de mujeres que comienzan o cesan el uso de anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamotrigina y los ajustes en las dosis de lamotrigina que puedan ser necesarios. Otros anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo no han sido estudiados, pero podrían tener efectos similares en los parámetros farmacocinéticos.

- **Efectos de lamotrigina en la eficacia de los anticonceptivos hormonales:** un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos mostró que cuando se administró lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (asociación etilenestradiol/levonorgestrel) hubo un modesto incremento en clearance de levonorgestrel y cambios en la FSH y LH séricas (ver Interacciones). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. De todas maneras, la posibilidad de que estas modificaciones resulten en una disminución del efecto anticonceptivo en mujeres tomando un anticonceptivo hormonal y lamotrigina no puede descartarse. Por otra parte las pacientes deben ser instruidas para informar a su médico cualquier cambio en su ciclo menstrual (p. ej. sangrado irregulares).

Precauciones:

Dado que el ácido valproico reduce la depuración de lamotrigina, la dosis de este último en presencia de óxido valproico es menos de la mitad que la requerida. Se aconseja precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar el metabolismo o la eliminación de la droga tales como: falla renal, hepática o cardíaca. **Fijación en tejidos oculares y otros que contienen melanina:** dado que la lamotrigina se une a la melanina, puede acumularse en tejidos ricos en la misma. Esto hace posible que lamotrigina pueda causar toxicidad en estos tejidos luego de su uso extendido. Se recomienda monitoreo periódico de los parámetros rendes, hepáticos y de coagulación, como también en pacientes con rash, dado que se han reportado casos asociados con neutropenia.

Interacciones:

Con las drogas antiepilépticas, el uso de estas drogas en combinación es complicado por la posibilidad de interacciones farmacocinéticas. La interacción de lamotrigina con fenitoína, carbamazepina y ácido valproico son reconocidas. Con excepción del ácido valproico, el agregado de lamotrigina a estos DAES no afecta su concentración plasmática. Efectos específicos de otros DAES en la farmacocinética de lamotrigina cuando se adiciona a la misma.

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

- **Carbamazepina:** el agregado de carbamazepina disminuye la concentración de lamotrigina en 40%.

- **Ácido valproico:** el agregado del mismo aumenta un poco más del doble la concentración de lamotrigina en voluntarios sanos.

- **Fenobarbital o primidona:** la adición de fenobarbital o primidona disminuye las concentraciones de lamotrigina en 40%.

- **Efectos de lamotrigina en la eficacia de los anticonceptivos hormonales:** un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos mostró que cuando se administró lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (la asociación etilenestradiol/levonorgestrel) hubo un modesto incremento en el clearance de levonorgestrel y cambios en la FSH y LH séricas (ver Interacciones). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. De todas maneras, la posibilidad de que estas modificaciones resulten en una disminución del efecto anticonceptivo en mujeres tomando un anticonceptivo hormonal y lamotrigina no puede descartarse. Por otra parte las pacientes deben ser instruidas para informar a su médico cualquier cambio en el ciclo menstrual (p. ej. sangrados irregulares).

Interacciones con otras drogas:

- **Inhibidores de folato:** lamotrigina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Debe tenerse en cuenta esta acción cuando se indiquen otras medicaciones que inhiben el metabolismo del folato. Interacciones con pruebas de laboratorio: no se conocen.

- **Carcinogénesis:** no hubo evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratas y ratones luego de la administración oral de lamotrigina hasta 2 años a la máxima dosis tolerada (30 mg/kg/día y 10-15 mg/kg/día/ratas, dosis equivalentes a 90 mg/m² y 60-90 mg/m² respectivamente). Las concentraciones plasmáticas fueron de 1-4 µg/ml en el ratón y de 1-10 µg/ml en la rata. Las concentraciones plasmáticas asociadas con la dosis recomendada humana de 300-500 mg/día están en el rango de 2-5 µg/ml, pero se han registrado concentraciones tan altas como 19 µg/ml.

Mutagenicidad: Lamotrigina no fue mutagénica en presencia o en ausencia de activación metabólica cuando se probó en dos ensayos de mutación genética (la prueba de Ames y el ensayo in vitro del límno de ratones). En dos ensayos citogénicos (ensayo linfocito humano in vitro y el de mèdusa osada in vivo) la lamotrigina no aumentó la incidencia de anomalidades cromosómicas estructurales o numéricas.

- **Fertilidad:** no se detectó evidencia de alteraciones de la fertilidad en ratas que recibieron una dosis oral de 1600 mg/kg/día hasta 10 días al día de mantenimiento. La menor dosis de lamotrigina que se obtuvo efecto de lamotrigina en la fertilidad de la rata.

- **Embarazo y Lactancia:** Los estudios no clínicos en ratas no mostraron efectos de lamotrigina en desarrollo fetal. No se han llevado estudios de teratogenicidad en humanos. La teratogenicidad de lamotrigina en humanos se ha evaluado en estudios de desarrollo fetal en ratas y conejos. La administración intravenosa en ratas madres de una dosis 0.6 veces la más alta dosis humana de mantenimiento, se notó un incremento de la incidencia de muerte intrauterina sin signos de teratogenicidad. La lamotrigina no afectó la fertilidad, la teratogénesis o el desarrollo post-natal cuando las ratas fueron medicadas antes y durante el apareamiento y a través de la gestación y la lactancia a dosis equivalentes a 0.4 veces, la más alta dosis de mantenimiento humana usual en mg/m². Cuando se medico a ratas preñadas por vía oral a dosis de 0.1; 0.14 o 0.3 veces, las más altas dosis de mantenimiento humana usual en mg/m² durante la última parte de la gestación (18-20) se notó toxicidad materna y muerte fetal. En los hembras preñadas se redujo el consumo de alimentos y el incremento de peso, y se prolongó ligeramente el periodo de gestación (22.6 vs 22 días en el grupo control). Se hallaron crías nubias muertas en los 3 grupos tratados, con el mayor número en el grupo de altas dosis. También se notó toxicidad en los fetos, pero solo en los estudios más altos y entre los 0.14 y 0.20. Algunas de estas muertes parecen estar relacionadas con la droga y no se relacionan a la toxicidad materna. En este estudio se puso de manifiesto una relación nítida de la exposición fetal de folato en ratas, un efecto conocido asociado con teratogenicidad en animales y humanos. No hay estudios de reproducción en animales bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, esta droga debería ser usada durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

- **Lactancia:** datos preliminares indican que lamotrigina pasa a la leche humana. Dado que los efectos en el niño expuesto a lamotrigina son desconocidos, no se aconseja el amamantamiento durante el tratamiento con esta droga.

Reacciones adversas:

Rash serio que requiere hospitalización y discontinuación de Lamotrigina®, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidémica tóxica ha ocurrido en asociación con la terapia con Lamotrigina®. Raramente se han reportado muertes, pero su número es muy pequeño como para permitir estimar un porcentaje (ver Precauciones y Advertencias). Datos clínicos sugieren que hay una mayor incidencia de rash cutáneo, incluyendo rash severo en aquéllos pacientes que recibieron lamotrigina con ácido valproico que aquellos que lo recibieron.

Epilepsia: efectos adversos más comunes en adultos con epilepsia y terapia adjunta: los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5%) en el tratamiento adjunto fueron: mareos, ataxia, somnolencia, cefalea, diplopia, visión borrosa, náuseas, vómitos y rash. La mayoría de estos efectos son dosis dependientes. Son también más comunes en pacientes que reciben carbamazepina con lamotrigina. El rash ocurrió con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron lamotrigina asociada con valproato.

Monoterapia en adultos con epilepsia: los efectos adversos más comúnmente observados (igual o menor del 5%) en el tratamiento fueron: vómitos, anomalidades en la coordinación, dislipida, náuseas, mareos, náuseas, ansiedad, insomnio, dolor, descenso de peso, dolor de pecho y dismenorrea. Los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5%) en el periodo de conversión del tratamiento a monoterapia en pacientes tratados con lamotrigina y valproato fueron: mareos, cefalea, náuseas, astenia, anomalías en la coordinación, vómitos, rash, somnolencia, diplopia, ataxia, injuria accidental, temblor, visión borrosa, insomnio, ristagmos, diarrea, inflamación de la piel, prurito, y sinusitis. **Terapia adjunta en pacientes pediátricos con epilepsia:** los efectos adversos más comunes observados (igual o mayor del 5%) en el tratamiento adjunto de pacientes pediátricos con epilepsia fueron: vómitos, rash, fiebre, cefalea, somnolencia, injuria accidental, mareos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, ataxia, temblor, cefalea, bronquitis, síndrome gripe y diplopia. Los mareos, diarrea, cefalea, ataxia y visión borrosa ocurrieron más en pacientes que recibieron carbamazepina con lamotrigina que en pacientes que recibieron otros DAES con lamotrigina. El tipo e incidencia de efectos adversos observados con el uso de lamotrigina en pacientes con trastornos bipolares fue similar a la observada cuando se utiliza la droga en epilepsia.

Sobredosificación:

Lo experiencia con dosis mayores de 700 mg/día es limitado. No hay anafolis específicos para lamotrigina. En casos de sobredosaje se recomienda la interrupción y el monitoreo frecuente de signos vitales y la observación cercana del paciente. Se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico, pero debe recordarse que lamotrigina se absorbe rápidamente. No es seguro que la hemodiálisis sea un medio eficaz para extraer lamotrigina de la sangre. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247. - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658 7777. - Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Presentación:

Lamotrigina® 5 mg, 25 mg, 50 mg, 200 mg, envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.

Lamotrigina® 100 mg: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos dispersables.

Conservación:

Conserver entre 15 y 30 °C en envase bien cerrado.

Esp. Med. aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° 50.846.

Laboratorio Elet S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.

Dir. Téc.: Fernando G. Tonellozzu, Farmacéutico.

Última revisión: Julio / 2005 502037-10 1-sm-g

