

# Lamirax®

## Lamotrigina

### Comprimidos dispersables

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### Composición:

**Cada comprimido dispersable de 5 mg contiene:** Lamotrigina 5 mg. Excipientes: carbonato de calcio, hidroxipropilcelulosa; silicato aluminico magnésico; 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. Excipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilcelulosa; silicato aluminico magnésico; 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. Excipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilcelulosa; silicato aluminico magnésico; 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. Excipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilcelulosa; silicato aluminico magnésico; 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. Excipientes: carbonato de calcio; hidroxipropilcelulosa; silicato aluminico magnésico; 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 utilizada como monoterapia en pacientes adultos con crisis parciales que reciben tratamiento con una única droga antiepiléptica inductora enzimática.  
**Seguridad y eficacia de lamotrigina:** no ha sido establecida como monoterapia inicial, para reemplazar como monoterapia a drogas antiepilépticas no inductoras enzimáticas (por ejemplo, valproato); o para reemplazar como monoterapia en aquellos pacientes que están bajo tratamiento con 2 o más drogas antiepilépticas. No ha sido demostrada la seguridad y efectividad en pacientes menores de 16 años, salvo aquellos que padecen crisis parciales y el Síndrome de Lennox-Gastaut.  
**Trastorno Bipolar:** Lamotrigina está indicada en el tratamiento de mantenimiento de los Trastornos Bipolares Tipo I a fin de retrasar la ocurrencia de los episodios de cambio de humor (depresión, manía, hipomanía y episodios mixtos) en pacientes tratados por cambios bruscos del humor con los tratamientos habituales. La eficacia de lamotrigina en el tratamiento de los episodios agudos no está establecida. Los médicos que decidan utilizar lamotrigina por períodos de tiempo prolongado (más de 18 meses) deberán evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo en cada paciente en forma individual.

#### Características farmacológicas:

**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 las membranas neuronales con modulación consecutiva de la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios (ej glutamato y aspartato). A pesar de que se desconoce su importancia en el uso humano, los siguientes datos caracterizan la actividad de lamotrigina en ensayos de unión a receptores.  
 Lamotrigina tiene un débil efecto inhibitorio en el receptor 5HT<sub>3</sub> de serotonina (IC<sub>50</sub> = 18 μM). No muestra una alta afinidad de unión (IC<sub>50</sub> > 100 μM) a los siguientes receptores de neurotransmisores: adenosino A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, adrenérgico α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> y β, dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, gama aminobutírico (GABA) A y B; histamina H<sub>1</sub>; opioide KAPPA; acetilcolina; muscarínica; y serotonina 5HT<sub>2</sub>. Los estudios no pudieron detectar un efecto de lamotrigina en los canales de calcio dihidropiridina sensibles. Tiene efectos débiles en el receptor opioide sigma (IC<sub>50</sub> = 145 μM). Lamotrigina tampoco inhibió la toma de norepinefrina, dopamina, serotonina, o ácido aspártico (IC<sub>50</sub> > 100 μM).  
 Lamotrigina in vitro inhibe la dihidrotolofato reductasa, una enzima que cataliza la reducción de dihidro a tetrahidrotolofato. La inhibición de esta enzima puede interferir con la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos.  
 El mecanismo de acción por el cual lamotrigina ejerce su acción terapéutica en los trastornos bipolares no ha sido establecido.

**Farmacocinética:** Los estudios farmacocinéticos de lamotrigina en una sola dosis, en voluntarios sanos determinan una vida media de 32.8 h, un T<sub>max</sub> de 2.2 h, y un clearance sistémico de 0.44 ml/min/kg. La depuración de lamotrigina es afectada por la co-administración de drogas antiepilépticas. Es eliminada más rápidamente en pacientes que toman drogas antiepilépticas (DAEs) inductoras de enzimas hepáticas incluyendo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona.  
 Sin embargo, el ácido valproico disminuye la depuración de lamotrigina (duplica el T<sub>1/2</sub> de eliminación de lamotrigina) administrado con o sin otros DAEs.  
 Por lo tanto las dosis de lamotrigina debe ser reducida a menos de la mitad cuando se administran juntas.  
 Lamotrigina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del litio. La farmacocinética de lamotrigina no se ve afectada por el uso concomitante de bupropion.  
 Lamotrigina se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso casi inexistente (bio-disponibilidad absoluta 98%).  
 La biodisponibilidad es afectada por el alimento. La concentración plasmática pico ocurre de 1,4 - 4,8 h, luego de la administración.  
 El volumen de distribución luego de la administración oral va de 0,9 - 1,3 l/kg, es independiente de la dosis y es similar luego de la dosis única y/o 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 glucúrico, y metabolito mayor es el conjugado 2-N-glucuronato que es inactivo.

**Farmacocinética:** Los estudios farmacocinéticos de lamotrigina en una sola dosis, en voluntarios sanos determinan una vida media de 32.8 h, un T<sub>max</sub> de 2.2 h, y un clearance sistémico de 0.44 ml/min/kg. La depuración de lamotrigina es afectada por la co-administración de drogas antiepilépticas. Es eliminada más rápidamente en pacientes que toman drogas antiepilépticas (DAEs) inductoras de enzimas hepáticas incluyendo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona.  
 Sin embargo, el ácido valproico disminuye la depuración de lamotrigina (duplica el T<sub>1/2</sub> de eliminación de lamotrigina) administrado con o sin otros DAEs.  
 Por lo tanto las dosis de lamotrigina debe ser reducida a menos de la mitad cuando se administran juntas.  
 Lamotrigina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del litio. La farmacocinética de lamotrigina no se ve afectada por el uso concomitante de bupropion.  
 Lamotrigina se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso casi inexistente (bio-disponibilidad absoluta 98%).  
 La biodisponibilidad es afectada por el alimento. La concentración plasmática pico ocurre de 1,4 - 4,8 h, luego de la administración.  
 El volumen de distribución luego de la administración oral va de 0,9 - 1,3 l/kg, es independiente de la dosis y es similar luego de la dosis única y/o 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 glucúrico, y metabolito mayor es el conjugado 2-N-glucuronato 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 tragarlo.  
 Para dispersar el comprimido, agregue el mismo a una pequeña cantidad de líquido (una cuchar, o algo más para cubrir el comprimido). Aproximadamente un minuto después, cuando el comprimido se haya dispersado totalmente, agite la solución y consuma la cantidad total inmediatamente. No se deberán 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 otros dos semanas. Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 50-100 mg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr un resultado óptimo es de 100-200 mg/día en una o dos tomas diarias. Algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 500 mg/diarios de Lamirax® para obtener una respuesta deseada.  
**Dosis escalonadas recomendadas para adultos y mayores de 12 años como monoterapia:**

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 subsecuentes 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® adionado 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 deberá ser incrementada en 100 mg cada 1-2 semanas.

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

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

**Niños de 2 a 12 años:** Lamirax® adionado 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 del comprimido entero, y agregar esta cantidad a la dosis diaria administrada previamente. La dosis de mantenimiento en pacientes que pesen menos de 30 kg puede necesitar ser aumentada hasta un 50%, basado en la respuesta clínica.

**Lamirax® adionado 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 pesen menos de 30 kg puede necesitar ser aumentada hasta un 50%, basado en la respuesta clínica.

La dosis inicial y las subsecuentes dosis escalonadas no deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (Ver Precauciones y Advertencias)  
**Conversión desde la Terapia Adyunta con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato como drogas antiepilépticas simples a monoterapia con Lamirax® en pacientes mayores de 16 años con epilepsia:** el objetivo del régimen de transición es hacer efectiva la conversión de la monoterapia con Lamirax® bajo condiciones que aseguren un adecuado control de convulsiones mientras se mitiga el riesgo de rash serio asociado con la titulación rápida de Lamirax®. La dosis de mantenimiento recomendada de Lamirax® como monoterapia es de 500 mg/día, dividido en 2 dosis. Para evitar un riesgo aumentado de rash, la dosis inicial recomendada y la escala de las dosis subsiguientes de Lamirax® no deberá ser excedida.  
**Conversión desde la Terapia Adyunta con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato con Lamirax®:** después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de Lamirax® de acuerdo a los lineamientos de la tabla, la droga antiepiléptica concomitante 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 antiepiléptica concomitante está basada en la experiencia obtenida del ensayo clínico de monoterapia controlada.  
**Conversión desde la Terapia Adyunta 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, en descensos no mayores 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 luego ser discontinuado completamente y el Lamirax® aumentado a razón de 100 mg/día cada semana hasta alcanzar la dosis recomendada en monoterapia de 500 mg/día.  
**Conversión desde la Terapia Adyunta 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 Adyunta con drogas antiepilépticas diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato hacia monoterapia con Lamirax®:** no pueden reverse lineamientos de dosificación específica para la conversión a monoterapia con Lamirax® desde drogas antiepilépticas 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 adyunta controlada, en los cuales la eficacia de Lamirax® fue establecida. En los pacientes que reciben regímenes multidroga empleando carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona sin valproato, dosis de mantenimiento tan altas como 700 mg/día han sido utilizadas con Lamirax® como terapia adyunta. En los pacientes recibiendo sólo valproato, las dosis de mantenimiento de Lamirax® como terapia adyunta 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 antiepilépticas, debería considerarse una reevaluación de todas las drogas antiepilépticas en el régimen si un cambio de control de las convulsiones o una aparición o empeoramiento de experiencias adversas son observados. Si se toma la decisión de discontinuar la terapia con Lamirax®, se recomienda la reducción de dosificación de los pasos durante al menos 2 semanas (aproximadamente 50% por semana) a menos que asuntos de seguridad requieran un retiro más rápido (Ver Precauciones). La discontinuación de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona debería prolongar la vida media de lamotrigina; la discontinuación de valproato debería acortar la vida media de lamotrigina.  
**Niveles plasmáticos target para pacientes con epilepsia:** un rango de concentración plasmática terapéutica no ha sido establecido para lamotrigina. La dosis de Lamirax® debería basarse sobre la respuesta terapéutica.

- **Niños menores de 2 años:** No se dispone la información suficiente sobre el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años.  
 - **Anclamos:** La información sobre el uso de lamotrigina en epilepsia y trastornos bipolares en este grupo etario es limitada. No hay evidencias que sugieran que la respuesta difiera de la población joven. Sin embargo, estos pacientes deben ser atendidos con cautela.  
 - **Insuficiencia renal o hepática:** Las dosis iniciales de Lamirax® deberán estar basadas en los regímenes de dosificación para drogas antiepilépticas arriba descritos; dosis reducidas de mantenimiento pueden ser eficaces en pacientes con deterioro funcional renal significativo. Han sido evaluados pocos pacientes con deterioro renal severo durante el tratamiento crónico con Lamirax®. Debido a que existe una experiencia inadecuada en esta población, Lamirax® deberá ser utilizado con precaución en estos pacientes. Hasta tanto no se disponga de mayor información, no se recomienda la utilización de lamotrigina en pacientes con insuficiencia hepática.  
**Trastornos bipolares:** El éxito del tratamiento de mantenimiento con lamotrigina es el retardo de la aparición de episodios de cambio de humor (depresión, manía, hipomanía o episodios mixtos) en pacientes tratados con terapia habitual. La dosis usual de lamotrigina, para alcanzar un resultado óptimo, es de 200 mg/día en una o dos tomas diarias. Cuando se combina con valproato, 400 mg/día cuando se combina con carbamazepina o otro fármaco inductor 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 inductor 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 discontinúen el valproato, la dosis de lamotrigina deberá ser duplicada cada dos semanas con incrementos similares cada semana. Para aquellos pacientes que discontinúen carbamazepina u otro fármaco inductor enzimático, la dosis de lamotrigina deberá permanecer constante durante la primera semana y luego deberá ser reducida a la mitad en períodos de 2 semanas con reducciones similares cada semana (Ver tabla). La dosis de lamotrigina puede finalmente ser ajustada a la dosis clínica ideal (200 mg).  
 Si se adicionan otras drogas posteriormente, la dosis de lamotrigina puede necesitar ser ajustada. En particular, la adición de valproato requiere una reducción en la dosis de lamotrigina. Debido al riesgo aumentado de rash, la dosis inicial recomendada y la titulación de las dosis subsecuentes de lamotrigina deberán ser respaldadas.

	Discontinuar de cualquier otra droga psicotrópica	Discontinuar de valproato	Discontinuar de carbamazepina u otro fármaco inductor enzimático
	Dosis actual de lamotrigina (mg/día) 100	Dosis actual de lamotrigina (mg/día) 400	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 de terapia con lamotrigina para los pacientes liberados de la custodia de los tribunales. De todos modos los pacientes deberán ser evaluados a fin de determinar la necesidad de este tratamiento de mantenimiento. En caso de suspender lamotrigina en los pacientes con trastornos bipolares, la suspensión de la medicación no deberá realizarse en forma abrupta. La discontinuación de lamotrigina deberá realizarse con un esquema de reducción de dosis cada 2 semanas (aproximadamente 50% cada semana) a menos que por cuestiones de seguridad dicha discontinuación deba ser realizada más rápidamente. Inicio de *Lamirax®* en mujeres que toman anticonceptivos orales; aunque los anticonceptivos orales han mostrado modificar el clearance de lamotrigina, no se deben hacer ajustes a las escalas de dosis recomendadas de lamotrigina basados únicamente en esa asociación. Deben respetarse las instrucciones de escalas (ver Dosis en terapia de adición o terapia adjunta) para la asociación de lamotrigina con otros antiépilepticos. Inicio con anticonceptivos orales en mujeres bajo dosis de mantenimiento con *Lamirax®* y que NO toman otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina; puede ser mejor hasta el día 4 de la dosis de lamotrigina, según la respuesta de la paciente (ver Precauciones, Advertencias e Interacciones). Cese de la toma de un anticonceptivo oral en mujeres bajo dosis de mantenimiento con *Lamirax®* y que NO toman otros inductores de la glucuronidación; puede ser necesario disminuir la dosis de mantenimiento con lamotrigina hasta un 50% según la respuesta de la paciente (ver Precauciones, Advertencias e Interacciones).

#### Contraindicaciones:

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

#### Advertencias:

Los drogas antiépilepticos (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 1 DAEs, utilizados para tratar epilepsia; trastorno bipolar; migraña y dolor neuropático, se determinó que los pacientes que se les recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (Riesgo Relativo ajustado 1,8,95 % CI: 1,2,2,7). Hubieron cuatro suicidios en pacientes tratados con DAEs en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los DAEs sobre suicidio. El médico que considere prescribir cualquier DAEs debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. Los indicados para el uso de lamotrigina para cualquiera de las condiciones arriba mencionadas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y de comportamiento suicidas. 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 otros DAEs antiépilepticos usados en desórdenes psiquiátricos y otras condiciones han duplicado el riesgo de suicidabilidad (ideación o conductas suicidas) en un 0,43% comparado en pacientes recibiendo placebo 0,22%. El incremento del riesgo o la conducta suicida, observado en pacientes tratados con lamotrigina por epilepsia, desórdenes psiquiátricos y otras condiciones, se encuentra aumentado comparado con placebo y no pareciera estar relacionado con un subgrupo de pacientes a los cuales se les podía atribuir el riesgo incrementado. El riesgo relativo de suicidio era mayor en pacientes con epilepsia, con aquellos que toman otros fármacos psiquiátricos que en sí mismos se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y de comportamiento suicidas. Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento o iniciando una droga antiépileptica 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 internación y discontinuación del tratamiento en asociación con el uso de lamotrigina. La incidencia de estos rash, los cuales incluyen síndrome de Stevens-Johnson en aproximadamente 0,8% (3 por 1000) en pacientes pediátricos (menores de 16 años) que reciben lamotrigina como terapia coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia y de 0,3% (3 por 1000) en adultos en tratamiento coadyuvante para la epilepsia. En pacientes bajo tratamiento por trastornos bipolares u otro trastorno del humor, la incidencia de rash severo fue de 0,08% (0,8 por 1000) en pacientes adultos que reciben lamotrigina como monoterapia y de 0,3% (3 por 1000) en pacientes adultos que reciben lamotrigina como terapia coadyuvante. En un grupo de 1983 pacientes pediátricos con epilepsia que reciben lamotrigina como terapia coadyuvante hubo un caso de muerte relacionada con el rash. Han sido reportados casos raros de necrólisis 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 rash puede ser más difícil de identificar en niños. Los rash graves en aquellos pacientes que padecen ideas asociadas al síndrome de Lennax-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 para empeorar la aparición 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, a menos que sea claro que el rash no está relacionado con la droga. La discontinuación del tratamiento puede no prevenir la progresión del rash hacia una forma que amenace la vida o produzca una discapacidad permanente o desfiguración.

Entre los dermatólogos, aproximadamente el 5% 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 atribuido a la droga; 5% de pacientes expuestos a placebo también desarrollan rash cutáneo. Típicamente el rash ocurre en las primeras 4-6 semanas de tratamiento. La incidencia del rash parece aumentar en pacientes tratados con otras drogas que incluyen valproato y otros antiépilepticos. Cuando se ha usado valproato y lamotrigina, en combinación la incidencia es aún mayor. La misma reacción ocurre con la mayoría de las dosis iniciales y su posterior incremento. Las erupciones maculopapulares y/o eritematosas son las más comunes. Raramente ocurren rash más serios con compromiso sistémico. El inicio benigno del rash no indica una evolución totalmente benigna, sin embargo, un número significativo de pacientes que han desarrollado rash con lamotrigina han continuado el tratamiento sin complicaciones.

**Antes del comienzo del tratamiento los pacientes deben ser advertidos:** El rash puede ocurrir. Puede ser el inicio de un evento más serio. Que de ocurrir debe ser informado inmediatamente al 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 internación: La mayoría de las erupciones han sido breves y autolimitantes, aunque han sido informados erupciones cutáneas serias potencialmente amenazadoras para la vida, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Reacciones adversas). Entre los síntomas durante la erupción cutánea 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 a 1 en 100. En niños el cuadro inicial erupivo puede ser confundido con una infección. Los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción al fármaco en aquellos que desarrollan síndromes erupivos y fiebre durante los primeros 8 semanas de tratamiento. En 3400 sujetos que participaron en el estudio de la incidencia de rash cutáneo, los rash en niños, en los que estos individuos no ocurrieron episodios fatales pero en informes obtenidos durante la comercialización, el rash ha sido asociado con casos fatales. Entre los rash que requieren internación hubo casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica 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, incremento el riesgo de rash severo y amenazador para la vida. Suspensión del tratamiento por rash: no hay indicadores de severidad. El retiro de lamotrigina debido a rash es una decisión médica. La discontinuación más común fue en pacientes bajo regímenes de drogas que incluyen valproato, pero aún más frecuente cuando lamotrigina fue co-administrada con valproato. Como en general el rash ocurre asociado a otros signos y síntomas es imposible discernir en que proporción el mismo fue causa principal, pero el retiro de la droga. Para determinar la importancia del rash, deberá considerarse que un número significativo de pacientes con erupción cutánea o rash cutáneo que han permanecido en presencia de ningún evento.

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

**Convulsiones por retiro de droga:** como regla las drogas antiépilepticas no deben ser suspendidas abruptamente por el riesgo de las convulsiones. Las posibilidades de las convulsiones por retiro de droga. **Anticonceptivos hormonales:** efectos de los anticonceptivos hormonales en la eficacia de lamotrigina: Un estudio con la asociación etinilnestradiol 30mcg/levonorgestrel 150mcg demostró un aumento en el clearance de lamotrigina de aproximadamente dos veces, resultando en una disminución de los niveles de lamotrigina. En la titulación, mayores dosis de mantenimiento de lamotrigina (a veces hasta el doble) pueden ser necesarias para obtener máxima respuesta al tratamiento. En mujeres que no están tomando actualmente un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que 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 de lamotrigina.

**Efectos de lamotrigina en la eficacia de los anticonceptivos hormonales:** un estudio de interacción en 16 voluntarias sanas mostró que cuando se administró lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (asociación etinilnestradiol/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. La posibilidad de que estos cambios en las 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. sangrados irregulares).

**Precauciones:** Dado que el ácido valproico reduce la depuración de lamotrigina, la dosis de este último en presencia de ácido 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 en la 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 su contenido. Esto hace posible que lamotrigina pueda causar toxicidad en ojos o tejidos luego de su uso extendido. Se recomienda monitoreo periódico de los parámetros renales, hepáticos y de coagulación, como también en pacientes con rash, dado que se han reportado casos asociados con neutropenia.

**Interacciones:** Con las drogas antiépilepticas, 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 estas DAEs causa una concentración plasmática menor. 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 voluntarias sanas mostró que cuando se administró lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (la asociación etinilnestradiol/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:** 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 carcinogénesis 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 o 10-15 mg/kg/día/ratón, dosis equivalentes a 90 mg/m<sup>2</sup> y 60-90 mg/m<sup>2</sup> respectivamente). Los niveles plasmáticos fueron de 1 µg/ml en el ratón y de 1,0 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 linfoma de ratones). Los resultados de la prueba de linfoma humano in vitro y el de médula ósea en rata in vivo la lamotrigina no aumentó la incidencia de anomalías cromosómicas estructurales o numéricas. - **Fertilidad:** no se detectó evidencia de alteraciones de la fertilidad en ratas que recibieron una dosis oral de lamotrigina hasta 2,4 veces la más alta de mantenimiento humana de 8,33 mg/kg/día o 0,4 veces la dosis humana en mg/m<sup>2</sup>. No se conoce el efecto de lamotrigina en fertilidad humana.

- **Embarazo y Lactancia:** Los recién nacidos expuestos a Lamotrigina durante los primeros 3 meses de lactancia también lo fueron a través del leche humano. Si una madre lactante toma Lamotrigina durante el embarazo y está embarazada o pensando en estarlo, debe consultar a su médico. Lamotrigina debe ser usado para el tratamiento de convulsiones o enfermedad bipolar, condiciones médicas serias que necesitan tratamiento aun durante el embarazo. Se aconseja no suspender o iniciar Lamotrigina sin consultar al médico. No se halló evidencia de la teratogénesis en ratas, ratones o conejos cuando se administró lamotrigina oral a animales preñados durante el periodo de desarrollo. Lamotrigina no afectó la fertilidad o la tasa de parto en ratas. En mujeres embarazadas, la lamotrigina no afectó la fertilidad, la teratogénesis o el desarrollo postnatal cuando las ratas fueron medicadas antes y durante el apareamiento y a través de la gestación y la lactancia a dosis equivalentes a 0,4 veces, la más alta dosis de mantenimiento humano usual en mg/m<sup>2</sup>. Cuando se medicó a ratas preñadas por vía oral a dosis de 0,1; 0,14 o 0,3 veces, las más altas dosis de mantenimiento humano usual en mg/m<sup>2</sup> durante el último parte de la gestación (días 15-20) se informó una reducción de la mortalidad fetal y un aumento en la pérdida fetal de un efecto conocido asociado con teratogénesis, en animales y humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, esta droga debería ser usada durante el embarazo sólo 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 sero que requiere hospitalización y discontinuación de *Lamirax®*, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ha ocurrido en asociación con la terapia con *Lamirax®*. Raramente se han reportado muertes, pero su número es muy pequeño como para permitir estimar un porcentaje (ver Precauciones y Advertencias). Datos clínicos sugieren que hay una mayor incidencia de rash cutáneo, incluyendo rash severo en aquellos pacientes que recibieron lamotrigina con ácido valproico que aquellos que no lo recibieron. Epilepsia: efectos adversos más comunes en adultos con epilepsia y terapia adjunta: los efectos adversos más comunes en los niños son los más comunes que se reportaron en los adultos fueron: mareos, ataxia, somnolencia, cefaleas, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómitos y rash. La mayoría de estos efectos son dosis dependientes. Son también más comunes en pacientes que reciben carbamazepina con lamotrigina. El rash ocurrió con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron lamotrigina asociada al valproato. Monoterapia en adultos con epilepsia: los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5%) en el tratamiento fueron: mareos, náuseas, anomalidades en la coordinación, dispepsia, náuseas, mareos, rinitis, ansiedad, insomnio, infección, dolor, descenso de peso, dolor de pecho y dismíneora. Los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor al 5%) en el periodo de conversión del tratamiento a monoterapia en pacientes tratados con lamotrigina y valproato fueron: mareos, cefalea, náuseas, astenia, anomalidades en la coordinación, vómitos, rash, somnolencia, diplopía, ataxia, lesión accidental, temblor, visión borrosa, insomnio, nistagmus, disparemia, prurito, 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, somnolencia, lesión accidental, mareos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, ataxia, temblor, aslexia, bronquitis, síndrome gripal y diplopía. Los mareos, diplopía, ataxia y visión borrosa ocurrieron más en pacientes que recibieron carbamazepina con lamotrigina que en pacientes que recibieron otros DAEs con lamotrigina. El tipo e intensidad de los efectos adversos observados con el uso de lamotrigina en pacientes con trastornos bipolares fue similar a la observada cuando se utilizó la droga en epilepsia.

**Sobredosificación:** La experiencia con dosis mayores de 700 mg/día es limitada. No hay antídotos específicos para lamotrigina. En casos de sobredosis se recomendó la internación y el monitoreo frecuente de signos vitales y la observación cercana del paciente. Se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico, pero debe recordarse que lamotrigina se absorbe rápidamente. No es seguro que la hemodialisis sea un medio eficaz para extraer lamotrigina de la sangre. Ante la eventualidad de una sobredosis, contactar al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-8666 / 2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160. **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Presentación:** *Lamirax®* 5 mg; 25 mg; 50 mg; 200 mg; envases conteniendo 30 comprimidos dispersables. *Lamirax®* 100 mg; envases conteniendo 30 y 60 comprimidos dispersables.

**Conservación:** Conservar entre 15 y 30 °C en envase bien cerrado. Esp. Med. of. por el Ministerio de Salud, CRT. N.º 80.846. Laboratoria Elea S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA. Dr. Tec. Fernando G. Tognazzini, Farmacéutico. Última revisión: Julio / 2005 502037-1 1-sm-g

