

# Lamirax® Lamotrigina



Comprimidos dispersables

Venta bajo receta archivada  
INDUSTRIA ARGENTINA

## COMPOSICIÓN

**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.

Este medicamento es Libre de Gluten.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, código AIC N03 A X09.

## INDICACIONES

**Epilepsia: Para adultos y niños de 13 años en adelante:** Lamotrigina está indicada sola o con otros medicamentos para tratar la epilepsia. También se puede utilizar con otros medicamentos para tratar las convulsiones que ocurren en el síndrome de Lennox-Gastaut.

**Para niños de entre 2 y 12 años:** Lamotrigina está indicada con otros medicamentos para tratar la epilepsia y las convulsiones en el síndrome de Lennox-Gastaut. Se puede utilizar como monoterapia solo para tratar un tipo de epilepsia llamado crisis de ausencia típicas.

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

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

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

La eficacia de Lamotrigina en el tratamiento de los episodios agudos no está establecida. Los médicos que decidan utilizar Lamotrigina por períodos de tiempo prolongado (más de 18 meses) deberán evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo en cada paciente en forma individual.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Mecanismo de acción:** el mecanismo exacto de la acción anticonvulsivante de Lamotrigina es desconocido. Un mecanismo propuesto involucra el efecto en los canales de sodio. Estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que Lamotrigina inhibe los canales de sodio voltaje sensitivos, estabilizando así las membranas neuronales con modulación consecuentemente 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: adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, adrenérgico α<sub>1</sub>; α<sub>2</sub> β; dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>; gamma-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 dihidropiridinas sensibles. Tiene efectos débiles en el receptor opioide sigma (IC<sub>50</sub> = 145 μM). 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 toina de norepinefrina, dopamina, serotonina, o ácido aspártico (IC<sub>50</sub> > 100 μM). Lamotrigina *in vitro* inhibió la dihidrofolato reductasa, una enzima que cataliza la reducción de dihidro a tetrahidrofolato. La inhibición de esta enzima puede interferir con la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

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

**Farmacocinética:** los estudios farmacocinéticos de Lamotrigina en una sola dosis, en voluntarios sanos determinan una vida media de 32,8 h, un T<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 antiéplicas. Es eliminada más rápidamente en pacientes que toman drogas antiéplicas (DAES) inductoras de enzimas hepáticas incluyendo Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína y Primidona.

Si 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 deben ser reducidas a menos de la mitad cuando se administran juntas. Lamotrigina no tiene ningun efecto sobre la farmacocinética del litio. La farmacocinética de Lamotrigina no se ve afectada por el uso concomitante de Bupropion.

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

La biodisponibilidad no es afectada por el alimento. La concentración plasmática pico ocurre de 1,4-4,8 h, luego de la administración.

El volumen de distribución luego de la administración oral va de 0,9 - 1,3 l/kg. Es independiente de la dosis y es similar luego de la dosis única y/o múltiple en pacientes con epilepsia y en voluntarios sanos.

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

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

**Farmacodinamia: Efecto electrofisiológico cardíaco de Lamotrigina:** los estudios *in vitro* muestran que Lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica clase II a concentraciones terapéuticamente relevantes. Inhibe los canales de sodio cardíacos humanos con una cinética y inicio y compensación rápidos y una fuerte dependencia del voltaje, consistente con otros agentes antiarrítmicos clase II. Lamotrigina no afectó la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) en individuos sanos en un estudio riguroso del QT; si embargo, podría enlentecer la conducción (ensanchamiento del QRS) en individuos sanos en un estudio riguroso del QT; si embargo, podría enlentecer la conducción ventricular e incrementar el riesgo de proarritmia en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o isquemia miocárdica. Las frecuencias cardíacas elevadas podrían también incrementar el riesgo de enlentecer la conducción ventricular con Lamotrigina.

## POSOLÓGICA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Si las tabletas son masticadas, consuma una pequeña cantidad de agua o jugo de fruta diluido para ayudar a tragarlo. Para dispersar la tableta, agregue la misma a una pequeña cantidad de líquido (una cuchará, o algo más para cubrir la tableta).

Aproximadamente 1 minuto después, cuando la tableta se haya dispersado totalmente, agite la solución y consuma la cantidad total inmediatamente. No se deberán administrar cantidades parciales de las tabletas dispersas.

## Epilepsia

**Dosis en monoterapia: Adultos y niños mayores de 12 años:** la dosis inicial recomendada como monoterapia es de 25 mg por día en 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 una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usada 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 300 mg/díarios de Lamirax® para obtener una respuesta deseada.

**Tabla 1. Dosis escalonadas recomendadas para adultos y mayores de 12 años como monoterapia.**

Semanas 1-2	25 mg una vez al día
Semanas 3-4	50 mg una vez al día
Semana 5	100 mg una vez al día
Semana 6	150 mg una vez al día
Semana 7	200 mg una vez al día
Dosis de mantenimiento	300-400 mg una vez al día

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

**Dosis en terapia de adición o coadyuvante:**

**Tabla 2. Adultos y niños mayores de 12 años: Lamirax® adicionado a pacientes bajo tratamiento con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidone (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 (una o dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, la dosis deberá ser incrementada en 100 mg cada 1-2 semanas.

**Tabla 3. Lamirax® adicionado a pacientes bajo un régimen de tratamiento antiéplico 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 usada 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:

**Tabla 4. Lamirax® adicionado a pacientes bajo tratamiento con Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidone (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.

**Tabla 5. Lamirax® adicionado a pacientes bajo un régimen de tratamiento antiéplico 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 o 2 tomas). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, la dosis deberá ser incrementada cada 1-2 semanas de la siguiente manera: calcular 0,3 mg/kg/día redondeando hacia abajo lo más cerca de su sustento la dosis efectiva la conversión de la monoterapia con Lamirax® bajo condiciones que aseguren un adecuado control de las crisis mientras se mitiga el riesgo de un rash severo 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 deberán ser excedidas.

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, primidone o Valproato como drogas antiéplicas simples a Monoterapia con Lamirax® en pacientes mayores de 16 años con epilepsia:** el objetivo del régimen de conversión es hacer efectiva la conversión de la monoterapia con Lamirax® bajo condiciones que aseguren un adecuado control de las crisis mientras se mitiga el riesgo de un rash severo 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 deberán ser excedidas.

**Conversión desde la Terapia Adyunta con Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidone a Monoterapia con Lamirax®:** después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de Lamirax®, de acuerdo con los lineamientos en la Tabla 4, la droga antiéplica concomitante deberá ser retirada en descensos de 20% cada semana a lo largo de un periodo de 4 semanas. El régimen para el retiro de la droga antiéplica concomitante está basado en la experiencia obtenida del ensayo clínico de monoterapia controlada.

**Conversión desde 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 con los lineamientos en la Tabla 5. 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.

**Tabla 6. Conversión desde terapia adyunta con valproato hacia monoterapia con Lamirax® en pacientes mayores de 16 años.**

	Lamirax®	Valproato
Paso 1	Alcanzar una dosis de 200 mg/día de acuerdo a los lineamientos en tabla 5 (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 Antiéplicas diferentes a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidone o valproato hacia monoterapia con Lamirax®:** no pueden proveerse lineamientos de dosificación específica para la conversión a monoterapia con Lamirax® desde drogas antiéplicas distintas a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona o valproato.

**Dosis de mantenimiento habitual para epilepsia:** las dosis habituales de mantenimiento identificadas en la tabla 2-6 están derivadas de los regímenes de dosificación empleados en los estudios placebo-terapia adyunta controlados en los cuales la eficacia de Lamirax® fue establecida. En los pacientes que reciben regímenes multidroga empleando carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidone sin valproato, dosis de mantenimiento tan altas como 700 mg/día han sido utilizadas con Lamirax® como terapia adyunta. En los pacientes recibiendo solo 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 2-6 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 antiéplicas, debería considerarse una reevaluación de todas las drogas antiéplicas en el régimen si un cambio en el control de las crisis o una aparición o empeoramiento de experiencias adversas son observados.

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

La discontinuación de carbamazepina, 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.

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

**Insuficiencia renal o hepática:** las dosis iniciales de Lamirax® deberán estar basadas en los regímenes de dosificación para drogas antiéplicas arriba descritos; dosis reducidas de mantenimiento pueden ser efectivas en pacientes con deterioro funcional renal significativo. Han sido evaluados pocos pacientes con deterioro renal severo durante el tratamiento crónico con Lamirax®. Debido a que existe una experiencia inadecuada en esta población, Lamirax® deberá ser utilizado con precaución en estos pacientes. Hasta tanto no se disponga de mayor información, no se recomienda la utilización de Lamotrigina en pacientes con insuficiencia hepática.

## Trastorno Bipolar

El éxito del tratamiento de mantenimiento con Lamotrigina es el retraso de la aparición de episodios de cambio de humor (depresión, manía, hipomanía o episodios mixtos) en pacientes tratados terapia habitual. La dosis usual de Lamotrigina, para alcanzar un resultado óptimo, es de 200 mg/día (100 mg/día cuando se combina con Valproato y 400 mg/día cuando se combina con Carbamazepina u otro fármaco inductor del citocromo P450). Las dosis mayores de 200 mg/día no son recomendadas. El tratamiento con Lamotrigina deberá titularse de acuerdo a que se utilice como monoterapia u asociado a otros fármacos de acuerdo a los parámetros indicados en la siguiente Tabla. **Tabla 7.**

	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	50 mg/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 con los esquemas de la Tabla siguiente. Para aquellos pacientes que discontinúen el Valproato, la dosis de Lamotrigina deberá ser duplicada cada dos semanas con incrementos similares cada semana. Para aquellos pacientes que discontinúen Carbamazepina u otro fármaco inductor enzimático, la dosis de Lamotrigina deberá permanecer constante durante la primera semana y luego deberá ser reducida a la mitad en periodos 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 respetadas. **Tabla 8.**

	Discontinuation de cualquier otra droga psicotrópica	Discontinuation de Valproato	
		Dosis actual de Lamotrigina (mg/día)	Dosis actual de Lamotrigina (mg/día)
Semana 1	Mantener la dosis actual de Lamotrigina	150	400
Semana 2	Mantener la dosis actual de Lamotrigina	200	300
Semana 3 y en adelante	Mantener la dosis actual de Lamotrigina	200	200

No existe evidencia de por cuanto tiempo el paciente con trastorno bipolar debería ser tratado con Lamotrigina. La evaluación sistemática de pacientes que fueron mantenidos bajo tratamiento durante largo plazo demostró que Lamotrigina es efectivo para mantener a los pacientes libres de síntomas. De todas maneras, los pacientes deberán ser evaluados a fin de determinar la necesidad de este tratamiento de mantenimiento.

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

**Inicio de Lamirax® en mujeres que toman anticonceptivos orales:** aunque los anticonceptivos orales han mostrado modificar el clearance de Lamotrigina, no se deben hacer ajustes a las escalas de dosis recomendadas de Lamotrigina basados únicamente en esa asociación. Deben respetarse las instrucciones de escalas (ver Dosis en terapia de adición o terapia adyunta) para la asociación de Lamotrigina con otros antiéplicos.

**Inicio con anticonceptivos orales en mujeres bajo dosis de mantenimiento con Lamirax® y que NO toman otros inductores de la glucuronidación de Lamirax:** puede ser necesario aumentar hasta el doble la dosis de Lamirax, según la respuesta de la paciente. (Ver Precauciones y Advertencias e Interacciones).

**Cese de la toma de un anticonceptivo oral en mujeres bajo dosis de mantenimiento con Lamirax® y que NO toman otros inductores de la glucuronidación:** puede ser necesario disminuir la dosis de mantenimiento con Lamirax hasta un 50% según la respuesta de la paciente (ver Precauciones y Advertencias e Interacciones).

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las drogas antiépilepticas (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 metalanálisis de la FDA (23 de mayo de 2008), con 11 DAEs utilizados para tratar epilepsia, trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (Riesgo Relativo ajustado 1,8 95% CI: 1,2, 2,7).

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

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

La Lamirax y otras drogas antiépilepticas 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 0,23%.

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

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

Todos los pacientes que se encuentran bajo tratamiento o iniciando una droga 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

#### Efectos específicos de otros DAEs en la farmacocinética de Lamirax cuando se adiciona a la misma

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

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

**Ácido valproico:** el agregado del mismo aumento un poco más del doble la concentración de Lamirax en voluntarios sanos.

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

Efectos de Lamirax en la eficacia de los anticonceptivos hormonales

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

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

#### Interacciones con otras drogas

**Inhibidores de Folato:** Lamirax 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 Lamirax hasta 2 años a la máxima dosis tolerada (30 mg/kg/día y 10-15 mg/kg/día/ratas, dosis equivalentes a 90 mg/m<sup>2</sup> y 60-90 mg/m<sup>2</sup> 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 asociada con la dosis recomendada humana de 300-500 mg/día están en el rango de 2-5 µg/ml, pero se han registrado concentraciones tan altas como 19 µg/ml.

#### Mutagenicidad

Lamirax 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 ratón). En dos ensayos citogénicos (ensayo linfocito humano *in vitro* y el de médula ósea en rata *in vivo*) la Lamirax no aumentó la incidencia de anomalías cromosómicas estructurales o numéricas.

#### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

**Fertilidad:** no se detectó evidencia de alteraciones de la fertilidad en ratas que recibieron una dosis oral de Lamirax 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 Lamirax en fertilidad humana.

**Embarazo:** los recién nacidos expuestos a Lamirax durante los primeros 3 meses de embarazo tendrían mayor chance de nacer con labio leporino o paladar hendido.

Si una mujer esta tomando Lamirax y esta embarazada o pensando en estarlo, debe consultar a su médico. Lamirax debe ser usado para el tratamiento de la epilepsia o enfermedad bipolar, condiciones médicas serias que necesitan tratamiento aun durante el embarazo. Se aconseja no suspender o iniciar Lamirax sin consultar al médico.

No se halló evidencia de la teratogenicidad en ratas, ratones o conejos cuando se administró Lamirax oral a animales preñados durante el periodo de organogénesis a dosis de 1,2, 0,5 y 1,1 veces respectivamente en mg/m<sup>2</sup>; la más alta dosis usual de mantenimiento en humanos (es decir 500 mg/día). Sin embargo, se notó toxicidad materna y fetal secundaria produciendo reducción de peso y/o retraso en la dosificación en ratones y ratas pero no en conejos en estas dosis. También se llevaron a cabo estudios teratológicos con la administración intravenosa por bolo de la sal liofilizada de Lamirax 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 Lamirax 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 usual en mg/m<sup>2</sup>.

Cuando se midió a ratas preñadas por vía oral a dosis de 0,1, 0,14 a 0,3 veces, las más altas dosis de mantenimiento humano usual en mg/m<sup>2</sup> durante la última parte de la gestación (días 15-20) se notó toxicidad materna y muerte fetal. En las hembras preñadas se redujo el consumo de alimentos y el incremento de peso, y se prolongó ligeramente el periodo de gestación 22,6 y 22 días en el grupo control. Se hallaron crías nacidas muertas en los 3 grupos tratados, con el mayor número en el grupo de altas dosis.

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

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

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

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

#### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

**Monoterapia en adultos con epilepsia:** los efectos adversos más comúnmente observados (igual o mayor del 5%) en el tratamiento fueron: vómitos, anomalías de la coordinación, dispepsia, náuseas, mareos, náuseas, insomnio, infección, 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 Lamirax® y valproato fueron: mareos, cefalea, náuseas, ataxia, anomalías de la coordinación, vómitos, rash, somnolencia, diplopía, ataxia, injuria accidental, temblor, visión borrosa, insomnio, nistagmos, diarrea, linfadenopatía, prurito y sinusitis.

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

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

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

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

#### SOBREDOSFIFICACIÓN

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

- Hospital de Pediatría Dr. R. Gutiérrez. Tel.: (011) 4662-6666/2247. - Hospital Dr. A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. - Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

#### PRESENTACIÓN

**Lamirax® 25 mg:** envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.

**Lamirax® 50 mg:** envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.

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

**Lamirax® 200 mg:** envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.

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

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

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.846. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemus N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille

para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Mayo/2023

510223-00 1-u-v-ep



Elea