

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Fórmula:

Comprimidos dispersables 25 mg: cada comprimido dispersable contiene: lamotrigina 25,000 mg. Excipientes: carbonato de calcio 21,238 mg., hidroxipropilcelulosa 9,375 mg., povidona 1,875 mg., crospovidona 3,125 mg., sacarina sódica 0,625 mg, sabor frutilla 0,625 mg, amarillo de quinolina 0,0125 mg, estearato de magnesio 0,625 mg.

Comprimidos dispersables 50 mg: cada comprimido dispersable contiene: lamotrigina 50,000 mg. Excipientes: carbonato de calcio 42,475 mg, hidroxipropilcelulosa 18,750 mg, povidona 3,750 mg., crospovidona 6,250 mg., sacarina sódica 1,250 mg, sabor frutilla 1,250 mg, amarillo de quinolina 0,0250 mg, estearato de magnesio 1,250 mg.

Comprimidos dispersables 100 mg: cada comprimido dispersable contiene: lamotrigina 100,000 mg. Excipientes: carbonato de calcio 84,950 mg, hidroxipropilcelulosa 37,500 mg, povidona 7,500 mg., crospovidona 12,500 mg, sacarina sódica 2,500 mg, sabor frutilla 2,500 mg, amarillo de quinolina 0,050 mg, estearato de magnesio 2,500 mg

Comprimidos dispersables 200 mg: cada comprimido dispersable contiene: lamotrigina 200,000 mg. Excipientes: carbonato de calcio 169,900 mg, hidroxipropilcelulosa 75,000 mg, povidona 15,000 mg., crospovidona 25,000 mg, sacarina sódica 5,000 mg, sabor frutilla 5,000 mg, amarillo de quinolina 0,100 mg, estearato de magnesio 5,000 mg

Acción Farmacológica: lamotrigina, principio activo de LAMOCAS, es un derivado de la fenitritiazina (6-[2,3-Diclorofenil] 1,2,4-Triazina-3,5-dilidamina). De acuerdo a lo sugerido por los estudios farmacológicos, lamotrigina actúa a nivel de los canales de sodio para estabilizar las membranas neuronales e inhibir la liberación de neurotransmisores, principalmente de glutamato, el aminoácido excitatorio que juega un rol clave en la generación de convulsiones epilépticas.

Acción Terapéutica: antiépiléptico.

Indicaciones

- **Epilepsia:** adultos y niños mayores de 12 años: la lamotrigina está indicada como monoterapia o terapia asociada en el tratamiento de la epilepsia, convulsiones parciales, generalizadas, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Niños de 2 a 12 años: la lamotrigina está indicada como terapia coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia, convulsiones parciales o generalizadas, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. No se recomienda iniciar el tratamiento como monoterapia en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente.

Una vez controlada la epilepsia con la terapia combinada, pueden suspenderse las drogas antiépilépticas asociadas, continuando los pacientes la monoterapia con lamotrigina.

Debe recordarse que no se recomienda su utilización como tratamiento inicial, salvo que fallen otras terapias antiépilépticas.

- **Trastorno bipolar:** la lamotrigina se indica como tratamiento de mantenimiento en los trastornos bipolares para retrasar la aparición de los trastornos del humor (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos) en pacientes tratados con la terapia convencional ante la aparición de episodios agudos. La efectividad de la lamotrigina en el tratamiento de las distimias agudas no ha sido establecida.

Farmacocinética: la lamotrigina se absorbe rápida y completamente en el intestino tras la administración oral, presentando un metabolismo de primer paso prácticamente nulo, alcanzando una concentración pico a las 2½ horas. La ingesta alimentaria no afecta la absorción de la droga. Presenta una ligadura plasmática del 55% y un volumen de distribución de 0,9 a 1,2 l/kg.

La lamotrigina es metabolizada por enzimas del grupo UDP-glucuronil transferasas, no existiendo evidencias de que esta droga afecte la cinética de otros antiépilépticos, siendo improbable que interactúe con drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450.

La eliminación de lamotrigina es principalmente metabólica, con la eliminación urinaria de conjugados glucurónidos. Menos del 10% se elimina en forma libre y sólo un 2% se excreta por materia fecal. La vida media en adultos sanos es de 24 a 35 horas, habiendo demostrado un estudio en pacientes con enfermedad de Gilbert una depuración 32% menor que en controles normales.

La medicación asociada altera significativamente la vida media de lamotrigina, disminuyendo 14 hs cuando se asocia con inductores enzimáticos como carbamazepina y fenitoína, y aumentando 70 horas cuando se

administra con ácido valproico.

Niños: la vida media de lamotrigina es más corta en niños que en adultos, con un valor medio de 7 hs cuando se coadministra con carbamazepina y fenitoína, y de 45 a 50 hs cuando se coadministra con valproato sódico. Ancianos: los estudios farmacocinéticos efectuados en pacientes añosos no mostraron diferencias significativas respecto de los adultos jóvenes.

Pacientes con fallo renal: en pacientes con insuficiencia renal la farmacocinética de la lamotrigina no presenta alteraciones significativas, aunque las concentraciones plasmáticas de su principal metabolito aumenta 8 veces por disminución de la depuración renal.

Pacientes con fallo hepático: en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa disminuye la depuración plasmática de lamotrigina, debiendo utilizarse dosis menores de la droga en estos casos.

Posología y forma de administración: los comprimidos dispersables de lamotrigina pueden ser masticados, diluidos en una pequeña cantidad de agua (cantidad suficiente como para cubrir totalmente el comprimido) o deglutidos enteros con un poco de agua. Las dosis terapéuticas deberán ser ajustadas de acuerdo con el peso del niño, el cual deberá ser monitoreado para adecuar las dosis con esta variable.

Si la dosis calculada de lamotrigina (Por ej.: uso en niños y pacientes con insuficiencia hepática) no equivale a comprimidos enteros, deberá ser administrada la dosis menor en comprimidos enteros cercana a la dosis calculada. Cuando las drogas antiépilépticas concomitantes son retiradas para usar lamotrigina comprimidos dispersables como monoterapia, o son adicionadas otras drogas antiépilépticas a regimenes de tratamiento conteniendo lamotrigina comprimidos dispersables, deberá considerarse el efecto que éstas pueden tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (Ver Interacciones).

La dosis no debe exceder la indicada en la fase de titulación de tal forma de prevenir el desarrollo de erupción cutánea. De allí en adelante la dosis debe ser incrementada hasta que el efecto óptimo sea alcanzado.

Epilepsia

- **Dosis en monoterapia**

Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis inicial recomendada como monoterapia es de 25 mg una vez por día durante dos semanas; seguido de 50 mg 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 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/díarios de lamotrigina comprimidos dispersables para obtener la respuesta deseada.

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

Semanas 1-2	Semanas 3-4	Dosis de mantenimiento
25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100-200 mg (una o dos tomas diarias). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, deberán ser incrementos 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 Advertencias).

- **Dosis en terapia de adición o terapia adjunta**

Adultos y niños mayores de 12 años: en aquellos pacientes que están tomando valproato de sodio, con o sin cualquier otra droga antiépiléptica, la dosis inicial de lamotrigina comprimidos dispersables es de 25 mg en días alternados, durante 2 semanas, siguiendo con 25 mg una vez al día durante 2 semanas más. Posteriormente, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 25-50 mg cada una o dos semanas, hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis diaria usual de mantenimiento para lograr una óptima respuesta es de 100-200 mg/día administrados una o dos veces al día.

En aquellos pacientes que están tomando drogas antiépilépticas inductoras de enzimas con o sin otras drogas antiépilépticas (excepto valproato), la dosis inicial de lamotrigina comprimidos dispersables es de 50 mg una vez al día durante 2 semanas, siguiendo con 100 mg diarios administrados en 2 tomas diarias durante 2 semanas más. Luego, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 100 mg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento, con la cual se obtiene una óptima respuesta es de 200-400 mg/día, administrados en dos tomas diarias.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de lamotrigina comprimidos dispersables para encontrar la respuesta deseada.

En pacientes que toman drogas antiépilépticas, con las cuales la interacción farmacocinética con lamotrigina es actualmente desconocida (Ver Interacciones) deberán ser utilizadas las dosis escalonadas recomendadas para lamotrigina concomitantemente con valproato.

* Ej.: Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona

Nota: En pacientes que toman drogas antiépilépticas donde la interacción farmacocinética con lamotrigina es actualmente desconocida, deberán ser usadas las dosis escalonadas recomendadas para lamotrigina concomitantemente con valproato. ** Nota: Si la dosis diaria calculada es 1-2 mg, pueden ser tomados 2 mg de lamotrigina comprimidos dispersables en días alternados durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada es menor de 1 mg, lamotrigina comprimidos dispersables no debe ser administrado. La dosis inicial y las subsecuentes dosis escalonadas no deberán ser excedidas debido al riesgo de erupción (Ver Advertencias). Es probable que los pacientes entre 2 y 6 años requieran una dosis de mantenimiento en el límite superior a la recomendada.
--

Niños menores de 2 años: no se dispone de información suficiente sobre el uso de lamotrigina comprimidos dispersables en niños menores de 2 años.

Trastorno Bipolar

El uso de lamotrigina está recomendado en pacientes maniaco-depresivos con riesgo de episodios depresivos. La terapia adjunta es recomendada para la prevención de episodios de manía, puesto que la eficacia de la motrigina en manía no ha sido establecida concluyentemente.

El siguiente régimen de titulación involucra el aumento de la dosis hasta la dosis de mantenimiento en alrededor de seis semanas (Ver Tabla 4), después de las cuales otras drogas psicotrópicas o antiépilépticas pueden ser retiradas, si esto fuera necesario (Ver Tabla 5).

Dosis para adultos (mayores de 18 años)

Tabla 4: Régimen de titulación hasta la dosis de mantenimiento

Tipo de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de mantenimiento (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con drogas sin interacciones farmacocinéticas con lamotrigina (por ej.: litio), o Monoterapia con lamotrigina.	25 mg/día Una vez al día*	50 mg/día En una dosis única o en dos dosis divididas*	100 mg/día En una dosis única o en dos dosis divididas*	200 mg/día, puede variar entre 100 mg/día y 400 mg/día*** En una dosis única o en dos dosis divididas*.
b) Terapia adjunta con inductores enzimáticos, por ej.: carbamazepina y fenobarbital pero sin valproato	50 mg/día En una dosis única en dos dosis divididas*	100 mg/día En dos dosis divididas*	200 mg En dos dosis divididas*	300 mg/día si es necesario puede ser incrementada a 400 mg/día en la semana 7. En dos dosis divididas*.
c)Terapia adjunta con inhibidores enzimáticos, por ej.: valproato.	12,5 mg/kg 25 mg en días alternados*	25 mg/día Una vez al día*	50 mg/día En una dosis única o en dos dosis divididas*	100 mg/día Dosis máxima diaria de 200 mg. En una dosis única o en dos dosis divididas*

Si son utilizadas drogas antiépilépticas adicionales cuyas interacciones con lamotrigina son desconocidas, deberá seguirse el régimen de dosificación para terapia adjunta con valproato
--

* Régimen de dosificación.

** La dosis de mantenimiento puede variar de acuerdo a la respuesta clínica.

*** En estudios clínicos fue utilizada una dosis de mantenimiento de 100-400 mg/día

Tan pronto como la dosis de mantenimiento óptima y la estabilización de la enfermedad precedente han sido

alcanzadas, el tratamiento puede ser cambiado a monoterapia con lamotrigina. Cuando se transfere a la monoterapia con lamotrigina, la dosis de lamotrigina debería ser ajustada cuidadosamente de acuerdo al siguiente régimen.

Tabla 5: Régimen de dosificación luego de la discontinuación de la terapia adjunta

Tipo de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
a) Después de la discontinuación de drogas con interacciones farmacocinéticas desconocidas con lamotrigina (por ej.: litio)	Cumplir con la dosis de mantenimiento del régimen de titulación – 200 mg/día. En dos dosis divididas*		
b) Después de la discontinuación de un inductor enzimático, por ej.: carbamazepina dependiendo de la dosis de mantenimiento.	400 mg/día 300 mg/día 200 mg/día	300 mg/día 225 mg/día 150 mg/día	200 mg/día 150 mg/día 100 mg/día
c) Después de la discontinuación de un inhibidor enzimático, por ej.: valproato.	Duplicar la dosis de mantenimiento, sin exceder los 100 mg/ semana. Por ej: la dosis de mantenimiento de 100 mg/día es incrementada a 200 mg/día en la primera semana.	Mantener la dosis por ej.: 200 mg/día. En dos dosis divididas*	

Si son utilizadas drogas antiépilépticas adicionales cuyas interacciones con lamotrigina son desconocidas, deberá seguirse el régimen de dosificación para terapia adjunta con valproato.

* Régimen de dosificación

** La dosis puede ser incrementada a un máximo de 400 mg/día.

a) Siguiendo al retiro de drogas con interacciones farmacocinéticas desconocidas con lamotrigina, por ej.: litio. La dosis de mantenimiento del régimen de titulación debería mantenerse durante el retiro de la medicación concomitante.

b) Siguiendo a la discontinuación de un inductor enzimático, por ej.: carbamazepina. La dosis de lamotrigina debería reducirse gradualmente alrededor de las 3 semanas luego de la discontinuación del inductor enzimático dependiendo de la dosis de mantenimiento individual.

c) Siguiendo a la discontinuación de un inhibidor enzimático, por ej.: valproato. La dosis de mantenimiento original de lamotrigina debería aumentarse al doble luego del retiro del valproato. Sobre la base de los hallazgos a partir de estudios de interacción de drogas, fueron hechas las siguientes recomendaciones:

Tabla 6: Régimen de dosificación cuando una droga psicotrópica es incorporada

Régimen de tratamiento	Dosis de estabilización actual de lamotrigina	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
a) Terapia adjunta con drogas sin interacciones farmacocinéticas con lamotrigina por ej.: litio	Mantener la dosis de mantenimiento del régimen de titulación – 200 mg/día. La dosis puede variar entre 100-400 mg/día			

causar diarrea leve. El tratamiento prolongado con la lamotrigina puede inhibir el metabolismo del folato, aunque habitualmente no se observan cambios en los parámetros hematológicos. A fin de evitar efecto rebote, se recomienda suprimir la lamotrigina tras una progresiva y lenta reducción de la dosis durante un lapso de 2 semanas.

Administrar con precaución en pacientes con trastornos renales.

Debido a que en los casos en que aparece rash cutáneo este puede estar asociado a neutropenia, se aconseja efectuar un hemograma completo de control.

La lamotrigina no produce efectos negativos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Muerte inexplicable súbita en epilepsia (SUDEP): Durante los estudios clínicos pre-marketing 20 de 4.700 pacientes epilépticos sufrieron muerte de causa no explicada. En general tiende a considerarse que esta tasa de mortalidad inesperada responde al riesgo propio del estado epiléptico y no a algún efecto de la droga, ya que es comparable a los casos observados en pacientes epilépticos no tratados o tratados con otras drogas.

Interacciones medicamentosas: no hay evidencia que señale que lamotrigina cause una inducción o inhibición clinicamente significativa de las enzimas oxidativas hepáticas que metabolizan los medicamentos. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y no es probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

En algunos pacientes se han comunicado aumentos en las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos antiépilépticos: sin embargo, los estudios controlados no han demostrado evidencia alguna que señale que lamotrigina afecta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos antiépilépticos concomitantes. La evidencia de los estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros medicamentos antiépilépticos de los sitios de unión con las proteínas.

En un estudio con 12 sujetos femeninos, lamotrigina no afectó las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel, después de la administración de la pastilla anticoncepciva oral. Sin embargo, al igual que con la introducción de otros tratamientos crónicos en las pacientes que están tomando anticonceptivos orales, cualquier cambio en el patrón de sangrado menstrual debe ser reportado al médico de la paciente. Al respecto, se ha comunicado disminución de los niveles plasmáticos de la lamotrigina en relación con la toma de anticonceptivos orales, y el aumento de dichas concentraciones tras la suspensión de los mismos. Pueden requerirse ajuste de dosis cuando se inicia o se suspende la toma de anticonceptivos durante la terapia con lamotrigina.

Los agentes antiépilépticos (como la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la primidona), que inducen a las enzimas hepáticas que metabolizan los medicamentos, aumentan el metabolismo de lamotrigina. El valproato de sodio, que inhibe a las enzimas hepáticas que metabolizan los medicamentos, reduce el metabolismo de la lamotrigina, por lo que la asociación de ambos medicamentos aumenta la incidencia de rash cutáneo.

Carcinogénesis, mutagenicidad y trastornos de fertilidad: estudios en animales a largo plazo no demostraron carcinogénesis por el uso de lamotrigina. Asimismo esta droga no presentaría riesgos genéticos para el ser humano, ni interferencia con la fertilidad.

Embarazo y lactancia: la lamotrigina es un débil inhibidor de la dihidrofolato reductasa.

Hay un riesgo teórico de malformaciones fetales humanas cuando la madre es tratada con un inhibidor de folatos durante el embarazo. A pesar de ello, los estudios de toxicidad reproductiva con lamotrigina en animales a dosis que exceden las dosis terapéuticas humanas no han mostrado efectos teratogénicos.

Hay insuficientes datos disponibles sobre el uso de lamotrigina en mujeres embarazadas para evaluar su seguridad. Por lo tanto LAMOCAS no debe usarse durante el embarazo a no ser que en opinión del médico, los beneficios potenciales del medicamento en la madre superen cualquier riesgo posible sobre el feto en desarrollo.

De todos modos ante el uso de lamotrigina durante el embarazo debe tenerse en cuenta que, debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina pueden verse disminuidas, aumentando después del parto, lo que obliga a efectuar ajustes en la dosis para mantener la respuesta clínica.

Reacciones adversas: las experiencias adversas observadas en los ensayos clínicos con lamotrigina como monoterapia incluyen cefaleas, sensación de cansancio, rash, náuseas, mareos e insomnio.

En los ensayos clínicos doble ciego de adición, ocurrieron rash cutáneos en el 10% de los pacientes que tomaban lamotrigina contra 5% de los que tomaban placebo. El rash cutáneo llevó a la discontinuación de la terapéutica con lamotrigina en el 2% de los pacientes. El rash us usualmente maculopulpar en apariencia generalizado y se desarrolla dentro de las 4 semanas de comenzar el tratamiento y se resuelve con la discontinuación de la lamotrigina. También se han observado reacciones severas cutáneas como angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. En los pacientes que desarrollan rash se debe considerar la discontinuación de la lamotrigina.

Junto con el rash cutáneo se han observado varias reacciones como fiebre, malestar, síntomas similares a una gripe, mareos y raramente, disfunción hepática, linfadenopatía, leucopenia y trombocitopenia. Otras reacciones adversas observadas cuando la lamotrigina se adiciona a regimenes con drogas antiépilépticas standard han incluido diplopia, visión borrosa, mareos, cefaleas, ataxias, cansancio, trastornos gastrointestinales, irritabilidad / agresión, temblor, agitación y confusión.

Las reacciones adversas observadas, clasificadas según frecuencia de aparición en muy comunes (> 1/10), comunes (>1/100 - < 1/10), raras (>1/10,000 - < 1/1,000) o muy raras (< 1/10,000), son las siguientes: