INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Eurofarma	Código atual: **230706-00**	Substitui: Lanzamiento
	Substituir a arte anterior por esta, caso esteja em seu poder.	

Produto: Bula - Lamolet- Venezuela

Dimensional: 470 x 160mm

Data: 26/01/16

Cores: PRETO

470 mm

160 mm

APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA

faca 20-PD

Bula **DOBRADA**	Bula **ABERTA**
✓ 160x235mm	

Eurofarma

Lamolet®

Lamotrigina

ORAL
Comprimidos

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIONES

Estuches con 30 comprimidos de 25 mg, o 100 mg de Lamolet.

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido de Lamolet 25 mg contiene:
Lamotrigina 25mg
Lactosa .... 19,09 mg
Otros excipientes q.s.p. .... 1 comprimido*

Cada comprimido de Lamolet 100 mg contiene:
Lamotrigina 100mg
Lactosa .... 73,36 mg
Otros excipientes q.s.p. .... 1 comprimido*
** celulosa microcristalina, amidoglicolato de sodio, lactosa, colorante laca amarillo, povidona, estearato de magnesio.*

INFORMACIONES AL PACIENTE

ACCIÓN ESPERADA DEL MEDICAMENTO
Lamolet (Lamotrigina) es usada como droga anticonvulsivante en el tratamiento combinado de crisis epilépticas parciales o crisis generalizadas (convulsiones tónico-clónicas) en pacientes refractarios a antiepilépticos convencionales. Puede ser instituido como monoterapia (única droga del tratamiento) en el tratamiento de epilepsia tónico-clónica parcial y/o generalizada de reciente aparición en pacientes mayores de 12 años. Prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO
Mantenga el producto en su estuche original, a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C). Proteger de la luz y la humedad.

PERÍODO DE VALIDEZ
El período de validez es de 24 meses contados a partir de la fecha de fabricación que se encuentra impresa en el estuche del producto, junto al número de lote. No utilice medicamentos que están fuera del período de validez, pues el efecto deseado puede no ser obtenido.

NO USE EL MEDICAMENTO CON PERIODO DE VALIDEZ VENCIDO, ANTES DE USAR OBSERVE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO

EMBARAZO Y LACTANCIA
Informe a su médico la ocurrencia de embarazo en el período del tratamiento o después de su término. Informe a su médico si está amamantando. Este producto no debe ser usado durante el embarazo.
ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO POR MUJERES EMBARAZADAS SIN ORIENTACIÓN MÉDICA.

INFORMAR A SU MÉDICO SI ESTÁ AMAMANTANDO.

CUIDADOS DE ADMINISTRACIÓN
Siga la orientación de su médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento. Lamolet (lamotrigina) debe ser tragado entero, con ayuda de un vaso de agua.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO
No interrumpir el tratamiento sin el consentimiento de su médico.

REACCIONES ADVERSAS
Informe a su médico la aparición de reacciones adversas desagradables, tales como reacciones en la piel, alteración de la visión, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, falta de firmeza en los movimientos, cansancio, alteraciones gástricas (en el estómago) e intestinales e irritabilidad/agresividad.
En caso de fiebre y/o erupción cutánea, acuda inmediatamente al médico que lo atiende y que le prescribió Lamolet (lamotrigina), pues puede ser necesario suspender el uso de la medicación.

LISTA COMPLETA Y EN ORDEN DE FRECUENCIA ESTÁN DESCRITAS EN LAS REACCIONES ADVERSAS DE LAS INFORMACIONES TÉCNICAS
TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
INGESTIÓN CONCOMITANTE CON OTRAS SUSTANCIAS
Informe a su médico sobre cualquier otro medicamento que esté usando antes del inicio o durante el tratamiento.
CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES
El uso de Lamolet (lamotrigina) comprimidos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula. Este producto no debe ser usado por niños con menos de 12 años de edad.
CAPACIDAD DE DIRIGIR Y OPERAR MÁQUINAS
Existen datos disponibles sugiriendo que Lamolet (lamotrigina) puede influenciar la capacidad de dirigir vehículos u operar máquinas, por lo tanto, si usted está utilizando Lamolet (lamotrigina), consulte a su médico antes de iniciar estas actividades.
SOBREDOSIFICACIÓN
Señales y síntomas: fue descrita la ingestión aguda de dosis de hasta 10 a 20 veces la dosis terapéutica máxima. La sobredosis resultó en síntomas que incluyen somnolencia, ataxia, inconciencia y coma. Tratamiento: en caso de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado para recibir tratamiento sintomático y de soporte apropiados. Si es indicado, debe ser hecho lavado gástrico.
NO INGIERA MEDICAMENTOS SIN EL CONSENTIMIENTO DE SU MÉDICO, PUEDE SER PELIGROSO PARA LA SALUD.

INFORMACIONES TÉCNICAS A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
MECANISMO DE ACCIÓN
Los resultados de estudios farmacológicos sugieren que la lamotrigina hace en los canales de sodio sensibles a diferencia de potencial (ddp), estabilizando las membranas neuronales e inhibiendo la liberación de neurotrasmisores, principalmente de glutamato, un aminoácido excitatorio que representa un papel clave en el desencadenamiento de las crisis epilépticas.
Farmacodinamia
En ensayos destinados a evaluar los efectos de drogas sobre el sistema nervioso central, usándose dosis de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntarios sanos, los resultados no difieran de aquellos obtenidos con placebo, mientras que 1.000 mg de fenitoína y 10 mg de diazepam comprometieron significativamente la buena coordinación motora visual y los movimientos oculares, aumentaron la inestabilidad corporal y producían efectos sedantes subjetivos.
En otro estudio, dosis únicas de 600 mg de carbamacepina comprometieron significativamente la buena coordinación motora visual y los movimientos oculares, aumentaron la inestabilidad corporal y la frecuencia cardíaca, mientras que los resultados con lamotrigina, en dosis de 150 mg y 300 mg, no diferían de aquellos con placebo.
Farmacocinética
Absorción – Lamotrigina es rápida y completamente absorbida por el intestino, sin metabolismo significativo de primer paso. El pico de concentración plasmática ocurre aproximadamente 2,5 horas después de la administración oral de la droga. El tiempo necesario para que se alcance la concentración máxima es discretamente retardado después de la alimentación, sin embargo la extensión de la absorción no es afectada.
El perfil farmacocinético es lineal hasta 450 mg, la más alta dosis única ensayada. Existe una considerable variación en las concentraciones máximas en estado de equilibrio entre los individuos, pero en el mismo individuo, esta concentración raramente varía.

Distribución – Lamotrigina presenta una unión de 55% a las proteínas plamáticas, y es muy improbable que su desunión resulte en toxicidad. Su volumen de distribución es de 0,92 a 1,22 l/kg.

Metabolismo – UDP-glucuronil transferasas han sido identificadas como las enzimas responsables por el metabolismo de lamotrigina.
Lamotrigina induce discretamente su propio metabolismo, dependiendo de la dosis. Sin embargo, no existen evidencias de que lamotrigina afecte la farmacocinética de otras drogas antiepilépticas y los datos sugieren que son poco probables interacciones entre lamotrigina y las drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450.

Eliminación – El *clearence* (depuración) medio en adultos saludables, en el estado de equilibrio, es de 39 ± 14 ml/min. El *clearence* de lamotrigina es primariamente metabólico, con eliminación subsecuente en la orina del material conjugado como glucurónido. Menos de 10 5 de lamotrigina son excretados por la orina en forma inalterada. Apenas 2% de sustancias relacionadas a la droga son excretadas en las heces.
El *clearence* y la vida media son independientes de la dosis. La vida media de eliminación media en adultos saludables es de 24 a 35 horas. En un estudio con individuos afectados por el Síndrome de Gilbert, el *clearence* medio aparente fue reducido en 32% cuando se comparó con los "controles" normales, sin embargo los valores están dentro del rango de la población general.

La vida media de lamotrigina es significativamente afectada por medicación concomitante. La vida media es reducida para aproximadamente 14 horas cuando lamotrigina es administrada con drogas inductoras de glucuronidación, tales como carbamacepina y fenitoína, y es aumentada para una vida media de aproximadamente 70 horas cuando es coadministrada con valproato (ver *Posología e Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción*).

POBLACIONES DE PACIENTES ESPECIALES
Niños: el *clearence* ajustado al peso corporal es mayor en niños que en adultos, con valores más altos en niños menores de 5 años. La vida media de lamotrigina es generalmente, menor en niños que en adultos, con un valor medio de aproximadamente 7 horas cuando se administra conjuntamente con drogas inductoras enzimáticas, tales como carbamacepina y fenitoína.
La vida media de lamotrigina es aumentada para un valor medio de 45 a 50 horas cuando es coadministrada con valproato (ver *Posología*).

Ancianos: Resultados de análisis farmacocinético de una población, incluyendo pacientes jóvenes y ancianos con epilepsia envueltos en los mismos ensayos, indicaron que el *clearence* de lamotrigina no se altera de modo clínicamente relevante. Después de la administración de dosis únicas aisladas, el *clearence* aparente decreció en un 12%, de 35 ml/min en pacientes con 20 años para 31 ml/min en pacientes con 70 años. La disminución después de 48 semanas de tratamiento fue de 10%, de 41 para 37 ml/min entre grupos jóvenes y ancianos. Adicionalmente, la farmacocinética de lamotrigina fue estudiada en 12 individuos ancianos saludables, después de dosis única de 150 mg. El *clearence* medio en estos ancianos (0,39 ml/min/kg) se encontró dentro del rango de los valores medios de *clearence* (0,31 a 0,65 ml/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos después de dosis única de 30 a 450 mg.

Pacientes con insuficiencia renal: doce voluntarios con insuficiencia renal crónica y otros seis individuos pasando por hemodiálisis en que cada uno hizo uso de dosis única de lamotrigina 100 mg, la media de CL/F fue de 0,42 ml/min/kg (insuficiencia renal crónica), 0,33 ml/min/kg (entre las hemodiálisis) y 13 h (durante la hemodiálisis), comparada a 26,2h en voluntarios sanos.
Considerando la media, aproximadamente 20% (entre 5,6% y 35,1%) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminada durante 4 horas de hemodiálisis. Para esta población, dosis iniciales de lamotrigina deben ser basadas en pacientes en uso de drogas antiepilépticas. Dosis reducidas de mantenimiento pueden ser efectivas para pacientes con significativa falla de la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: un estudio farmacocinético con dosis únicas involucró 24 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática y 12 individuos saludables como control. El *clearence* mediano aparente de lamotrigina fue 0,31; 0,24 o 0,10 ml/min/kg en pacientes con insuficiencia hepática de grado A, B o C (Clasificación *Chils-Pugh*), respectivamente, comparando 0,34 ml/min/kg en los individuos-control saludables. El escalonamiento y el mantenimiento de dosis generalmente deben ser reducidos en 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* B) y 75% en insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* C). El escalonamiento y el mantenimiento de la dosis deben ser ajustados de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Adultos y niños mayores de 12 años: Lamolet (Lamotrigina) es usada como droga anticonvulsivante en el tratamiento combinado de crisis epilépticas parciales o crisis generalizadas (convulsiones tónico-clónicas) en pacientes refractarios a antiepilépticos convencionales. Puede ser instituido como monoterapia (única droga del tratamiento) en el tratamiento de epilepsia tónico-clónica parcial y/o generalizada de reciente aparición en pacientes mayores de 12 años. Prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

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

Después de alcanzar el control epiléptico durante la terapia combinada, drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes generalmente pueden ser retiradas, sustituyéndolas por la monoterapia con Lamolet (lamotrigina).

CONTRAINDICACIONES
Lamolet (lamotrigina) está contraindicada en ancianos y en individuos con conocida hipersensibilidad a lamotrigina o a cualquier otro componente de la formulación. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
En pacientes que estén recibiendo Valproato de sodio, deben reducirse las dosis usuales a la mitad de las recomendadas. La literatura científica ha reportado eventos adversos dérmicos potencialmente riesgosos que incluyen síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) relacionadas con el uso concomitante de Lamolet (Lamotrigina) y Valproato de Sodio. (ver *Reacciones Adversas*).
También ha sido notificada la aparición de rash como parte de un Síndrome de hipersensibilidad asociado con fiebre linfoadenopatía, edema facial, alteraciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia) y alteraciones hepáticas que puede inducir raramente a coagulación intravascular diseminada (C.I.D) y falla multiorgánica, por lo que se recomienda el control periódico de los parámetros hematológicos y pruebas de funcionalismo hepático.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras cure el tratamiento.
Se han comunicado casos de comportamientos ideación suicida en pacientes tratados con antiepilépticos. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo mostró un pequeño incremento en el riesgo de comportamiento e ideación suicida, por consiguiente, los pacientes deben ser monitorizados en caso de dichos signos y/o depresión.
En los pacientes con trastorno bipolar la idea suicida es parte del cuadro clínico, por lo tanto, en los pacientes que se piensa que el riesgo de suicidio es mayor, deben ser cuidadosamente supervisados durante el tratamiento con Lamotrigina.
En pacientes en tratamiento con Lamotngina, se ha reportado un síndrome hipersensitivo caracterizado por erupciones cutáneas asociada un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial, alteraciones hematológicas, alteraciones hepáticas y meningitis aséptica. Este síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede conducir, en muy raras ocasiones a Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y a falla multiorgánica. Si dichos signos y síntomas están presentes el paciente debe ser evaluado inmediatamente y la Lamotrigina debe ser descontinuada.
Lamotrigina no debe reiniciarse, en pacientes que han descontinuado su uso, debido a la aparición de meningitis aséptica asociada con tratamientos anteriores con Lamotrigina.
Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

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

El riesgo de exantema grave en niños es mayor que en los adultos.

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

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

Además, el riesgo global de aparición de un exantema puede estar fuertemente asociado a:
- Altas dosis iniciales de lamotrigina y dosis que excedan el escalonamiento de dosis recomendadas;
- Uso concomitante de valproato (ver: *Posología*).

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

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser rápidamente evaluados y el uso de lamotrigina descontinuado, a menos que el exantema se muestre claramente no relacionado a la droga. Es recomendado que lamotrigina no sea reiniciado en pacientes que tengan la terapia suspendida por haber presentado exantema en el tratamiento anterior con lamotrigina, a menos que un beneficio se sobreponga al riesgo.

El exantema también ha sido relatado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado a un patrón variable de síntomas sistémicos – incluyendo fiebre, linfoadenopatía, edema facial, anormalidades hematológicas y hepáticas (ver *Reacciones Adversas*). El síndrome exhibe un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, llevar a coagulación intravascular diseminada (CID) y la insuficiencia de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones de hipersensibilidad precoz (por ejemplo: fiebre, lifoadenopatía) pueden estar presentes, incluso que no ocurra exantema. Si tales señales y síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y el uso de lamotrigina debe ser descontinuado, a menos que pueda ser establecida una etiología alternativa.

GRAVEDAD DEL CUADRO CLÍNICO Y RIESGO DE SUICIDIO:
25% a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse por lo menos una vez y pueden presentar empeoramiento de los síntomas depresivos y/o aparecimiento de ideas y comportamientos suicidas (suicidio), estén ellos tomando o no medicaciones para el trastorno bipolar, incluyendo lamotrigina. También hay evidencias de que los pacientes con epilepsia presentan un riesgo elevado de suicidio.

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

Los pacientes (y los cuidadores de esos pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitoreo para detección de cualquier agravamiento de sus condiciones (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o aparición de ideas/comportamiento suicida, sobre todo si esos síntomas fueron graves, de inicio abrupto o si no eran parte de los síntomas del paciente.

La incidencia de ideas y comportamiento suicidas, fue evaluada en un análisis combinado de estudios clínicos placebo-controlados con lamotrigina, involucrando un total de 6.467 pacientes de varias indicaciones.

En el subgrupo de estudios de trastorno bipolar, la tasa de eventos fue numéricamente superior, aunque no estadísticamente significativa, para lamotrigina (29/1212 [2,4%]), en comparación con placebo (19/1054 [1,8%]). En un análisis combinado de indicaciones psiquiátricas, los eventos fueron más comunes al primer mes de tratamiento en pacientes del sexo masculino.

En el subgrupo de estudios de epilepsia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de eventos entre lamotrigina y placebo. Aunque el número de eventos de ideas y comportamiento suicidas haya sido muy bajo (6/1073 [0,6%] para lamotrigina y 2/805 [0,3%] para placebo) para permitir una comparación definitiva entre los grupos de tratamiento, la tasa de eventos relatada en este análisis de lamotrigina es consistente con un posible efecto de clase reportado por la FDA, basado en su meta-análisis de 11 medicamentos anticonvulsivantes incluyendo lamotrigina.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
Efecto de los anticonceptivos hormonales en la eficacia de lamotrigina:
Fue demostrado que la asociación de etinilestradiol/levonorgestrel (30mcg/150mcg) aumenta el *clearence* de lamotrigina en aproximadamente dos veces, resultando en reducción de los niveles de lamotrigina (ver *Interacciones Medicamentosas y Otras formas de Interacciones*). Después de la titulación, las dosis de mantenimiento más elevadas de lamotrigina pueden ser necesarias (en hasta dos veces o más) para alcanzar la respuesta terapéutica máxima. En mujeres que no están usando sustancias inductoras de glucuronidación de lamotrigina y estén usando anticonceptivos hormonales que incluyan una semana de medicación inactiva (ej.: una semana sin píldora), aumentos graduales transitorios en los niveles de lamotrigina ocurrieron durante la semana de medicación inactiva. Esos aumentos deben ser mayores cuando el aumento de la dosis de lamotrigina se da en los días que anteceden o durante la semana de medicación inactiva. Para instrucciones de dosis (ver *Posología*).
Los médicos, deben proporcionar un acompañamiento clínico apropiado a la mujer que comience o finalice de tomar anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con lamotrigina, una vez que ajustes en la dosis de lamotrigina puedan ser necesarios.

Otros anticonceptivos orales y Terapias de Reemplazo Hormonal no fueron estudiados, sin embargo ellos pueden, de forma similar, afectar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

Efecto de lamotrigina en la eficacia de anticonceptivos hormonales:

Un estudio alternativo con 16 voluntarias saludables demostró que, cuando la lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (asociación de etinilestradiol/levonorgestrel) son administrados en asociación, hay un modesto aumento en el *clearence* de levonorgestrel y alteraciones en los niveles de FSH y LH séricos (ver *Interacciones Medicamentosas u Otras Formas de Interacciones*). El impacto de esas alteraciones en la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, no puede ser excluida la posibilidad de esas alteraciones resultaron en una disminución de la eficacia contraceptiva en algunas pacientes que están tomando medicaciones hormonales y lamotrigina. Así, las pacientes deben ser instruidas a relatar inmediatamente al médico cualquier alteración en su ciclo menstrual, ej.: sangramientos.

DIHIDROFOLATO REDUCTASA:
Lamotrigina es un franco inhibidor de la dihidrofolato reductasa; por lo tanto, hay posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante tratamientos prolongados. Sin embargo, en períodos de hasta un año, lamotrigina no provocó alteraciones significativas en la concentración de hemoglobina, en el volumen corpuscular medio y en las concentraciones de folato a nivel sérico o de los eritrocitos.

INSUFICIENCIA RENAL
En estudios con dosis única, en pacientes con insuficiencia renal terminal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no fueron significativamente alteradas. Sin embargo, como es esperado que haya acumulación de metabolito glucuronato, debe tenerse cuidado al tratar pacientes con insuficiencia renal.

PACIENTES SIENDO TRATADOS CON OTRAS FORMULACIONES CONTENIENDO LAMOTRIGINA:
Lamolet (lamotrigina) no debe ser administrado a pacientes que estén siendo tratados con otras formulaciones conteniendo lamotrigina sin recomendación médica.

EPILEPSIA:
Como ocurre con otras drogas antiepilépticas, la suspensión abrupta de Lamolet (lamotrigina) puede provocar crisis de rebote. A menos que sea necesaria una interrupción abrupta (en casos de exantema, por ejemplo), la dosis de Lamolet (lamotrigina) debe sufrir reducción gradual a lo largo de un período de 2 semanas.

Hay relatos en la literatura que crisis convulsivas graves, incluyendo estado del mal epiléptico, pueden llevar a rabdomiolisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces llevando a la muerte. Casos semejantes han ocurrido en asociación al uso de lamotrigina.

EMBARAZO Y LACTANCIA:
La administración de lamotrigina no perjudicó la fertilidad en animales, en estudios de reproducción. No hay experiencia del efecto de lamotrigina sobre la fertilidad humana.

Datos post-comercialización, resultantes de diversos registros de embarazos prospectivos, documentaron resultados de cerca de 2.000 mujeres expuestas a lamotrigina usada en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Los datos disponibles hasta el momento no indican un aumento substancial en el riesgo de malformación congénita asociada al uso de lamotrigina. **Se observó aumento del riesgo de fisuras orales asociado al uso de lamotrigina durante el embarazo**. El aumento del riesgo no fue confirmado durante el análisis de los datos de otros 6 registros. Los datos relacionados al uso de lamotrigina en asociación a otros fármacos son insuficientes para evaluar el riesgo de malformaciones asociado a otros agentes es afectado por el uso concomitante de Lamolet (lamotrigina).

Como la mayoría de las drogas, Lamolet (lamotrigina) no debe ser usada en el embarazo, a menos que, a criterio clínico, el beneficio potencial para la madre justifique cualquier riesgo posible al desarrollo fetal.

Las alteraciones fisiológicas relacionadas al embarazo pueden afectar los niveles y/o efectos terapéuticos de lamotrigina. Hay relatos de disminución de los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Debe asegurarse el adecuado acompañamiento clínico a la mujer embarazada que esté en tratamiento con lamotrigina.

Hay información limitada sobre el uso de lamotrigina en la lactancia. Datos preliminares indican que esta substancia pasa para la lecha materna, normalmente en concentraciones en el orden de 40-60% de la concentración sérica. En un pequeño número de bebés alimentados con leche materna, la concentración sérica alcanzó niveles compatibles a los cuales los efectos farmacológicos pueden ocurrir.

El beneficio potencial de la lactancia debe ser considerado frente al riesgo potencial de efectos adversos a los bebés.

EFECTOS EN LA HABILIDAD DE DIRIGIR Y OPERAR MÁQUINAS:
Dos estudios con voluntarios demostraron que el efecto de lamotrigina sobre la coordinación motora visual, movimiento de los ojos, movimientos corporales y el efecto de sedación no diferían del palcebo.
En estudios clínicos con lamotrigina, eventos adversos de características neurológicas como vértigo y diplopía han sido reportados. De esta forma, los pacientes deben evaluar cómo serán afectados por la terapia con lamotrigina antes de dirigir y operar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
La ADP-glucuronil transferasa fue identificada como la enzima responsable por el metabolismo de lamotrigina. No hay evidencia que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente relevante de enzimas hepáticas oxidativas de metabolización de drogas y las interacciones entre lamotrigina y drogas metabolizadas por la enzima citocromo P450 son improbables. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es moderado y probablemente no tiene consecuencias clínicas significativas.

Tabla 2: efecto de otras drogas en la glucuronidación de lamotrigina (ver *Posología*)

Drogas que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Drogas que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Drogas que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
valproato	carbamacepina fenitoína primidona fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir Asociación de etinilestradiol/levonorgestrel*	Litio bupropión olanzapina oxcarbacepina felbamato gabapentina levitiracetam pregabalina topiramato zonisamide

* otros anticonceptivos orales y terapias de reemplazo hormonal no fueron estudiados, aunque puedan afectar los parámetros farmacocinéticos de forma similar: ver *Posología – Recomendaciones posológicas generales para poblaciones de pacientes especiales – Mujeres tomando anticonceptivos hormonales y Advertencias – Anticonceptivos Hormonales*.

INTERACCIONES CON DAES (VER POSOLOGÍA)
El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo y aumenta la vida media de lamotrigina cerca de dos veces.

Algunos agentes antiepilépticos (tales como fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y primidona) que inducen las enzimas hepáticas de metabolización de drogas, inducen la glucuronidación de lamotrigina, aumentando su metabolismo.

Hay relatos de eventos en nivel del sistema nervioso central – incluyendo vértigo, ataxia, diplopía, visión turbia y náuseas – en pacientes que reciben carbamacepina después de la introducción de lamotrigina. Estos eventos son normalmente resueltos cuando la dosis de carbamacepina es reducida. Efecto similar fue observado durante un estudio con oxcarbacepina y lamotrigina en voluntarios sanos, pero la reducción de la dosis no fue investigada.
En un estudio con voluntarios adultos saludables, utilizando dosis de 200 mg de lamotrigina y 1.200 mg de oxcarbacepina, se observó que la oxcarbacepina no altera el metabolismo de lamotrigina y lamotrigina no altera el metabolismo de oxcarbacepina.
En un estudio con voluntarios sanos la coadministración de felbamato (1.200 mg dos veces al día) y lamotrigina (100 mg dos veces al día por 10 días) no demostró tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de lamotrigina.

Basado en los análisis retrospectivos de los niveles plasmáticos en pacientes que recibían lamotrigina aislada o en conjunto con gabapentina, el *clearence* de lamotrigina no pareció ser alterado por gabapentina.

Interacciones potenciales entre levitiracetam y lamotrigina fueron pesquisadas evaluando las concentraciones séricas de ambos agentes durante un estudio clínico placebo controlado. Estos datos indicaron que lamotrigina no influencia la farmacocinética de levitiracetam y el levitiracetam no afecta la farmacocinética de lamotrigina.

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

El topiramato no alteró las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, mientras que fue observado un aumento de 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la co-administración de zonisamide (200 a 400 mg/día) con lamotrigina (150 a 500 mg/día) durante 35 días no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de lamotrigina.

A pesar que han sido reportadas alteraciones en las concentraciones plasmáticas con otras drogas antiepilépticas, estudios controlados no demostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas antiepilépticas cuando se administran concomitantemente. Evidencias de estudios *in vitro* indicaron que lamotrigina no altera la unión de otras drogas antiepilépticas a las proteínas.

INTERACCIONES CON OTROS AGENTES PSICOACTIVOS (VER POSOSLOGÍA)
La farmacocinética del litio, después de administración de 2 g de gliconato de litio anhidro, dos veces al día, durante 6 días, a 20 individuos saludables, no fue alterada por la administración concomitante de 100 mg/día de lamotrigina.

Múltiples dosis orales de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética de dosis única de lamotrigina en 12 individuos y hubo solamente un leve aumento en el área bajo la curva (ABC) del metabolito glucurónido de lamotrigina.

En un estudio con voluntarios adultos saludables, 15 mg de olanzapina redujeron el área bajo la curva (ABC) y la Cmax de lamotrigina en una media de 24% y 20%, respectivamente. En general, se espera que un efecto de esta magnitud no sea clínicamente relevante. Lamotrigina, en dosis de 200mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis múltiples orales de lamotrigina 400mg por día no tuvieron efecto clínico significativo en la farmacocinética de una única dosis de 2mg de risperidona en 14 voluntarios adultos saludables.
Después de la co-administración de risperidona 2mg con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios presentaron somnolencia comparado a 1 de 20 cuando tomaron risperidona aisladamente, y ninguno cuando lamotrigina fue administrado aisladamente.

Experimentos de inhibición *in vitro* indicaron que la formación del metabolito primario de lamotrigina, el 2-N glucurónido, fue mínimamente afectado por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol o lorazepam. Datos sobre el metabolismo de bufurarol obtenidos de microsoma hepático humano sugieren que lamotrigina no reduce el *clearence* de las drogas eliminadas predominantemente por el CYP2D6. Resultados de experimentos *in vitro* también siguieren que es improbable que el *clearence* de lamotrigina sea afectado por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

INTERACCIONES CON ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

EFECTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES EN LA FARMACOCINÉTICA DE LAMOTRIGINA:
En un estudio con 16 voluntarias, se verificó que el uso de anticonceptivo conteniendo 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel asociados, causó un aumento en el *clearence* oral de lamotrigina en aproximadamente dos veces, resultando en una reducción media de 52% y 39% en el área bajo la curva (ABC) y Cmax, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de una semana de medicación iniciativa (ej.: una semana sin anticonceptivo), con concentraciones pre-dosis al final de la semana de medicación iniciativa siendo, en media, aproximadamente dos veces más altas que durante la co-terapia (ver *Posología – Recomendaciones posológicas generales para poblaciones de pacientes especiales – Mujeres tomando anticonceptivos hormonales y Advertencias – Anticonceptivos Hormonales*).

EFECTO DE LAMOTRIGINA EN LA FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES:
En un estudio con 16 voluntarias, la dosis de equilibrio de 300 mg de lamotrigina no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol en la medicación asociada. Un moderado aumento en el *clearence* oral del componente levonorgestrel fue observado, resultando en una reducción media de 19% y 12% en el área bajo la curva (ABC) y Cmax del levonorgestrel, respectivamente. Medidas de las concentraciones séricas de FSH, LH y estradiol durante el estudio indicaron cierta pérdida de supresión de la actividad hormonal ovariana en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica haya indicado que no hubo evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 voluntarias. El impacto del moderado aumento del *clearence* del levonorgestrel y de las alteraciones de las concentraciones séricas de FSH y LH en la actividad ovulatoria es desconocido (ver *Precauciones y Advertencias*). El efecto de dosis diferentes de 300 mg/día de lamotrigina no fue estudiado y estudios con otras formulaciones hormonales femeninas no fueron conducidos.

INTERACCIONES CON OTRAS MEDICACIONES:
La fenitoína, la carbamazepina, fenobarbital y primidona pueden aumentar el metabolismo de la Lamotrigina .
El Valproato reduce el metabolismo de la Lamotrigina
Paracetamol, aripripazol, codeína.
En un estudio con 10 voluntarios de sexo masculino, se verificó que la rifampicina aumentó en *clearence* y disminuyó la vida media de lamotrigina por la inducción de las enzimas hepáticas responsables por la glucuronidación. En pacientes que reciben terapias concomitante con rifampicina, se debe emplear un régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de glucuronidación competitivos (ver *Posología*).
En un estudio con voluntarios saludables, lopinavir/ritonavir, redujo aproximadamente a la mitad las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, prevalentemente por la inducción de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de glucuronidación debe ser considerado (ver *Posología*).

REACCIONES ADVERSAS
Generales: Frecuentes: Fatiga.
Frecuentes para trastorno bipolar: Dolor de espalda.
Hematológicas y del sistema linfático:
Muy raros: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica.
Inmunológicas:
Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad (incluye coagulación intravascular diseminada y falla de múltiples órganos).
Piel y tejido celular subcutáneo:
Muy frecuente: Erupción eritematosa.
Raro: Síndrome de Stevens-Johnson.
Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica.
Dermatitis exfoliativa, alopecia.
Oftalmológica:
Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.
Raro: Conjuntivitis, ceguera.
Gastrointestinales:
Frecuentes: Náusea, vómito.
Hepatobiliares:
Muy raros: Función alterada del hígado.
Musculoesquelético y tejido conectivo: osteoporosis
Frecuentes para trastorno bipolar: Artralgia.
Muy raro: Síndrome de lupus eritematoso.
Psiquiátricas: Frecuentes: Irritabilidad.
Poco frecuentes: Agresión.
Muy raros: Espasmos clónicos, alucinaciones, confusión, ideación y conducta suicida.
Deterioro de la memoria, comportamiento psicótico.
Neurológicas:
Muy frecuentes: Cefalea. Frecuentes: somnolencia insomnio, mareos, temblor, nistagmus
Poco frecuentes: Ataxia, convulsiones tónicoclónicas.
Rara: Agitación. Meningitis aséptica, coma/pérdida de la conciencia
Sistema cardiovascular: Taquicardia.
Vascular periférico: Cianosis neonatal.

Se utilizó la siguiente convención para clasificar los siguientes efectos indeseables: muy comunes (>1/10), comunes (>1/100, <1/10), no-comunes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000), muy raros (<1/10.000).

Epilepsia
Molestias de la piel y tejido subcutáneo

Durante ensayos clínicos en monoterapia:
Muy común: exantema cutáneo.

Durante otros estudios clínicos:
Muy común: exantema cutáneo.
Raro: Síndrome de Stevens Johnson.
Muy raro: necrólisis epidémica toráxica.

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

Raramente, fueron observados exantemas cutáneos graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Aunque en la mayoría de los casos ocurra pronta recuperación con la suspensión de la droga, algunos pacientes experimentan *déficit* de cicatrización irreversible y, en algunos raros casos, progresan para la muerte (ver *Precauciones y Advertencias*).

El riesgo de exantema global parece estar asociado con:

- Altas dosis iniciales de lamotrigina, y dosis que excedan el escalonamiento de dosis recomendado en la terapia con lamotrigina (ver *Posología*).

- Uso concomitante de valproato (ver *Posología*).

Exantemas han sido relatados como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado a un patrón variable de síntomas sistémicos (ver *Molestias del sistema inmunológico***).

Molestias del sistema sanguíneo y linfático

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

Anormalidades hematológicas pueden o no estar asociadas a síndrome de hipersensibilidad (ver *Molestias del sistema inmunológico***).

Molestias del sistema inmunológico
Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia múltiple de los órganos).

**Exantema también fue relatado como parte del síndrome de hipersensibilidad asociado a un patrón variable de síntomas sistémicos como fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades de la sangre y el hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, llevar a síndrome de coagulación diseminada (CID) e insuficiencia multiple de órganos. Es importante notar que manifestaciones de hipersensibilidad prematura (ej.: fiebre y linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. Si tales señales y síntomas estuviesen presentes, el paciente deberá ser evaluado inmediatamente y lamotrigina descontinuada, en caso que una etiología alternativa no sea establecida.

Molestias psiquiátricas
Común: irritabilidad.
No común: agresividad.
Muy raros: tics, alucinaciones, confusión.

Molestias del sistema nervioso
Durante ensayos clínicos en monoterapia:

Muy común: dolor de cabeza.
Comunes: náuseas, insomnio, mareo, temblor.
No común: ataxia.
Durante otro estudio clínico:

Muy común: dolor de cabeza, vértigo.
Comunes: nistagmo, temblor, ataxia, náuseas, insomnio.
Muy raros: agitación, inconstancia, molestias de movimiento, empeoramiento de enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Fue relatado que lamotrigina puede empeorar los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente. Hay relatos aislados de efectos extra-pirámidales y de coreoatetosis en pacientes sin esta predisposición.

Molestias oculares
Muy comunes: diplopía, visión turbia.
Raro: conjuntivitis.

Molestias gastrointestinales
Durante ensayos clínicos en monoterapia:
Común: náusea.

Durante otro estudio clínico:
Común: molestias gastrointestinales (incluyendo vómitos y diarrea).

Molestias hepato-biliares
Muy raros: Pruebas de función hepática aumentadas, disfunción hepática, insuficiencia hepática.

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

Molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo
Muy raras: reacciones semejantes al lupus.

Molestias generales
Común: fatiga.

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

REINTRODUCCIÓN DE LA TERAPIA
Los médicos deben evaluar la necesidad de escalonamiento de dosis al reintroducir la terapia con Lamolet (lamotrigina), en pacientes que descontinuaron su uso por alguna razón, una vez que hay serios riesgos de exantema asociados a altas dosis iniciales y al exceder la dosis recomendada para el escalonamiento de Lamolet (lamotrigina) (ver *Precauciones y Advertencias*). En cuanto mayor es el intervalo entre el uso previo y la reintroducción, mayor el cuidado que se debe tomar en el escalonamiento de la dosis de mantenimiento. Cuando este intervalo excede 5 vidas medias (ver *Propiedades Farmacocinéticas*), Lamolet (lamotrigina) debe ser escalonada a dosis de mantenimiento de acuerdo con un programa apropiado.

Se recomienda que Lamolet (lamotrigina) no sea reiniciada en pacientes que tengan descontinuado su uso por causa de exantema asociado al tratamiento previo con lamotrigina, a menos que el potencial beneficio sobrepase los posibles riesgos.

EPILEPSIA
Cuando drogas antiepilépticas de uso concomitante son retiradas para la monoterapia con Lamolet (lamotrigina) o cuando otra droga antiepiléptica (DAE) es agregada al régimen de tratamiento conteniendo lamotrigina, debe considerarse los efectos sobre la farmacocinética de lamotrigina (ver *Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción*).

Dosis en monoterapia

Adultos y niños mayores de 12 años de edad:
La dosis inicial de Lamolet (lamotrigina) en monoterapia es de 25 mg, una vez al día, por 2 semanas, seguida de 50 mg, una vez al día cada 1-2 semanas hasta alcanzar la respuesta terapéutica. La dosis usual de mantenimiento para alcanzar una respuesta ideal es de 100-200 mg una o dos veces al día (200 a 400 mg/día), administrados una vez al día o en dosis fraccionadas. Algunos pacientes pueden necesitar de hasta 500 mg/día de Lamolet (lamotrigina) para alcanzar la respuesta deseada.
Dosis máxima: 500 mg/día.

Debido al riesgo de exantema (*rash*), no deben excederse la dosis inicial y el escalonamiento de dosis subsecuente (ver *Precauciones y Advertencias*).

Dosis en terapia combinada

Adultos y niños mayores de 12 años

En aquellos pacientes que reciben valproato, con o sin otra droga antiepiléptica (DAE), la dosis inicial de Lamolet (lamotrigina) debe ser de 25 mg, en días alternados, por 2 semanas, seguidos por 25 mg, una vez al día, por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada hasta un máximo de 25-50 mg, cada una o dos semanas, hasta que la respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantenimiento para obtenerse una respuesta óptima es de 100-200 mg/día administrados una vez al día o fraccionados en dos tomas.

En aquellos pacientes tomando DAEs concomitantes u otras medicaciones (ver *Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacciones*) que induzcan la glucuronidación de lamotrigina, con o sin otras DAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamolet (lamotrigina) es de 50 mg, una vez al día, por dos semanas, seguidos por 100 mg/día, administrados en dos dosis fraccionadas, por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe ser aumentada a un máximo de 100 mg cada 1-2 semanas, hasta que una respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantenimiento para obtenerse una respuesta óptima es de 200-400 mg/día, administrados en dos dosis fraccionadas.

Algunos pacientes pueden necesitar de hasta 700 mg/día de Lamolet (lamotrigina) para alcanzar la respuesta deseada.

En pacientes usando otras drogas que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina (ver *Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción*), la dosis inicial de Lamolet (lamotrigina) es 25 mg una vez al día por 2 semanas, seguidos por 50 mg, una vez al día por 2 semanas. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada hasta un máximo de 50 a 100 mg cada 1-2 semanas, hasta que una respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantenimiento para obtenerse una respuesta óptima es de 100-200 mg/día, administrados una vez al día o en dosis fraccionadas.

Tabla 1 – Régimen de tratamiento adecuado en epilepsia para adultos y mayores de 12 años

		Semanas 1+2	Semanas 3+4	Dosis de mantenimiento
Monoterapia		25mg (una vez al día)	50mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para alcanzarse las dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser aumentadas hasta 50-100 mg cada 1-2 semanas.
Terapia combinada con valproato independiente del uso de cualquier medicación concomitante		12,5 mg (25 mg administrados en días alternados)	25 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para alcanzarse las dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser aumentadas hasta 25-50 mg cada 1-2 semanas.
Terapia combinada sin valproato	Este régimen de dosis debe ser usado con otras drogas que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina (ver *Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción*)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100-200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para alcanzarse las dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser aumentadas hasta 50-100 mg cada 1-2 semanas.
	Este régimen de dosis debe ser usado con: fenitoína, carbamacepina, fenobarbitona, primidona o con otros inductores de glucuronidación de lamotrigina	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis fraccionadas)	200-400 mg (dos dosis fraccionadas). Para alcanzarse las dosis de mantenimiento, las dosis pueden ser aumentadas hasta 100 mg cada 1-2 semanas.
NOTA: En pacientes tomado DAEs cuya interacción farmacocinética con lamotrigina sea desconocida, debe ser utilizado el régimen de tratamiento recomendado para el uso de la asociación lamotrigina/valproato.				

Dado el riesgo de exantema (*rash*), la dosis inicial y de escalonamiento de dosis subsecuentes no deben ser excedidas (ver *Precauciones y Advertencias*).

Recomendaciones posológicas generales para poblaciones de pacientes especiales

Mujeres tomando anticonceptivos hormonales
(a) Iniciando el tratamiento con Lamolet (lamotrigina) en pacientes que ya estén tomando anticonceptivos hormonales:
Aunque haya evidencia que los anticonceptivos hormonales aumentan el *clearence* de lamotrigina, (ver *Precauciones y Advertencias e Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacciones*), ningún ajuste en el escalonamiento de dosis de Lamolet (lamotrigina) debe ser necesario, basado solamente en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalonamiento de dosis debe seguir las directrices recomendadas, considerando el hecho de que Lamolet (lamotrigina) se añade a un inhibidor de glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo, valproato; o de Lamolet (lamotrigina) se añade a un inductor de glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina o lopinavir/ritonavir; o si Lamolet (lamotrigina) se añade en ausencia de valproato, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina o lopinavir/ritonavir (ver Tabla 1).

(b) Iniciando el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de Lamolet (lamotrigina) y no estén tomando sustancias inductoras de glucuronidación de lamotrigina:

Puede ser necesario aumentar la dosis de mantenimiento de Lamolet (lamotrigina) hasta dos veces, de acuerdo con la respuesta individual (ver *Precauciones y Advertencias e Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacciones*).

(c) Interrumpiendo el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de Lamolet (lamotrigina) y no estén tomando sustancias inductoras de glucuronidación de lamotrigina:

Puede ser necesario reducir la dosis de Lamolet (lamotrigina) hasta en 50%, de acuerdo con la respuesta individual (ver *Precauciones y Advertencias e Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacciones*).

Insuficiencia hepática
Las dosis iniciales de escalonamiento y mantenimiento deben ser generalmente reducidas en aproximadamente 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* grado B) y en 75% en insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* grado C). Las dosis de escalonamiento y mantenimiento deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica.

Insuficiencia renal
Debe tenerse precaución al administrar Lamolet (lamotrigina) a pacientes con insuficiencia renal. En pacientes en estadio terminal de insuficiencia renal, las dosis iniciales de Lamolet (lamotrigina) deben ser basadas en el régimen de DAEs de los pacientes; dosis de mantenimiento reducidas pueden ser eficaces para pacientes con insuficiencia renal significativa (ver *Precauciones y Advertencias*). Para informaciones farmacocinéticas más detalladas, ver *Propiedades Farmacocinéticas*

SOBREDOSIS
Señales y síntomas: fue descrita la ingestión aguda de dosis de hasta 10 a 20 veces la dosis terapéutica máxima. La sobredosificación resultó en síntomas que incluyen somnolencia, ataxia, inconciencia y coma.

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

Si está indicado, debe hacerse lavado gástrico.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

Lamolet 25 mg Comprimidos. Registrado en el MPPS bajo el número E.F. 41.418/15
Lamolet 100 mg Comprimidos. Registrado en el MPPS bajo el número E.F. 41.419/15

Eurofarma

Fabricado por: Eurofarma Laboratorios S.A. Brasil.
Representado y distribuido por Eurofarma Venezuela Casa de Representación C.A.
RIF: J-30988865-0

230706-00 (D) - (01/16) F.20-PD

APROVAÇÃO

BRASIL

ARTES

CHECK LIST
- Fuente padron
- Código visual
- Braille
- Largura de las tarjas e tamaño de las fuentes
- Pharmacode / C128 (ceodigo del producción
- Código de barras GTIN 13 (EAN)
- Las Tarjas

BRASIL

ENGENHARIA

CHECK LIST
- Pharmacode / C128
- Dimensionais
- Desenho Técnico
- Sentido de bobinamento
- Bula Dobrada ou Aberta
- Lâmina mista
- Reserva de verniz (local e espaço suficientes)
- Fotocélula
- Viabilidade do layout tecnicamente
- Lote - Fab. - Val.

BRASIL

DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGEM

CHECK LIST
- Pharmacode / C128
- Dimensionais
- Desenho Técnico
- Número de faca
- Sentido de bobinamento
- Bula Dobrada ou Aberta
- Lâmina mista
- Reserva de verniz
- Fotocélula
- Código Acabado
- Código de material
- Número do GED
- Conteúdo
- Lote - Fab. - Val.
- Tinta Reativa
- Apresentações comercializadas/lançadas

VENEZUELA

APROBACIÓN DE PERU

CHECK LIST
- Contenido
- La Tinta Reativa
- Arte de acuerdo con la legislação vigente de los empaques
- Texto obligatório de los materiales de embalaje
- La conferencia de lo texto técnico y ortografia
- La conferencia de todas las caras da embalaje secundária y repeticiones de la embalaje primária
- Colores
- Nombre del a Marca comercial
- DCI
- Concentraciones
- Via de Administración
- Forma farmacêutica
- Restricción de uso
- Composición
- Plazo de vencimiento
- Cuidados de la conservación
- Datos de lo detentor del registro
- Datos de local de fabricación
- Datos de lo responsable por la comercialización
- Farmacêutico responsable e CRF/CRMV
- Telefone de Atendimento ao consumidor
- Frases de advertencias
- Frases obligatorias
- Logotipo de las empresas
- Ilustración
- Tarjas o recuardo
- Texto en las tarjas
- Frase obligatórias en las Licitaciones
- Nueva fórmula
- Dizeres de muestra médica
- Lote - Fab. - Val.
Número del registro o licencia
- ® Marca registrada
- Logotipo de las empresas
- Layout padron Eurofarma o de otra empresa
- Muestra médica