



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

LAMICTAL 50 mg TABLETAS
DISPERSABLES/MASTICABLES

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada Tableta contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Lamotrigina	50 mg		

3. FORMA FARMACÉUTICA:

TABLETAS DISPERSABLES/MASTICABLES

4. DATOS CLÍNICOS:

- CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

EPILEPSIA

Adultos (mayores de 12 años de edad)

Lamotrigina está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

Lamotrigina está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con LAMICTAL.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

LAMICTAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia. TRASTORNO BIPOLAR. Adultos (18 años de edad y mayores). LAMICTAL está indicado para la prevención de los episodios "depresivos" en pacientes con trastorno bipolar.

4.2 Posologías Aprobadas:

Adultos (mayores de 12 años de edad). En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg. • Niños (2 a 12 años de edad). En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de LAMICTAL es 0.15 mg/kg de peso corporal/día.

a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:

LAMICTAL tabletas deben ser ingeridas completas, y no deben masticarse o morderse. "Se recomienda la titulación gradual de la dosis". Las tabletas dispersables/masticables de LAMICTAL pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poquito de agua.

De no poder dividir la dosis de LAMICTAL calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la potencia menor más próxima de tabletas enteras.

Reinicio de la terapia. Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar LAMICTAL en pacientes que han discontinuado LAMICTAL por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de LAMICTAL recomendado. Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de LAMICTAL exceda cinco semividas, generalmente LAMICTAL deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado. Se recomienda no reiniciar LAMICTAL en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

EPILEPSIA: Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con LAMICTAL o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Posología en monoterapia para la epilepsia

• Adultos (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

La dosis inicial de LAMICTAL en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada. • Niños (de 2 a 12 años de edad) (véase Tabla 2)

La dosis inicial de LAMICTAL en la monoterapia para tratar crisis típicas de ausencia consiste en 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas, seguidos por 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas. Por lo tanto, se debe incrementar la dosis a un máximo de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas hasta lograr una respuesta óptima. La dosis ordinaria de mantenimiento para lograr una respuesta óptima consiste en 1 a 15 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, aunque algunos pacientes con crisis típicas de ausencia han requerido dosis más altas para lograr la respuesta deseada.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis.

Posología en terapia agregada para la epilepsia

•Adultos (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1) En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe aumentarse por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de LAMICTAL para alcanzar la respuesta deseada. En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para adultos mayores de 12 años de edad

Régimen de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de Mantenimiento
------------------------	---------------	---------------	------------------------

Monoterapia	25 mg		
-------------	-------	--	--

(una vez al día)	50 mg		
------------------	-------	--	--

(una vez al día)	100 – 200 mg		
------------------	--------------	--	--

(una vez al día o dos dosis divididas)			
--	--	--	--

Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas

Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante	12.5 mg		
(25 mg administrados en días alternos)	25 mg		

(una vez al día)	100 – 200 mg		
------------------	--------------	--	--

(una vez al día o dos dosis divididas)			
--	--	--	--

Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas

Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con:		
--------------------------------	---	--	--

Fenitoína			
-----------	--	--	--

Carbamazepina			
---------------	--	--	--

Fenobarbital			
--------------	--	--	--

Primidona			
-----------	--	--	--

O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina.	50 mg		
--	-------	--	--

(una vez al día)	100 mg		
------------------	--------	--	--

(dos dosis divididas)	200 – 400 mg		
-----------------------	--------------	--	--

(dos dosis divididas)			
-----------------------	--	--	--

Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas

Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

manera significativa la glucuronidación de lamotrigina 25 mg
(una vez al día) 50 mg
(una vez al día) 100 – 200 mg
(una vez al día o dos dosis divididas)

Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas. En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente. Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis. • Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de LAMICTAL es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día. En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día. En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento Semanas 1 + 2 Semanas 3 + 4 Dosis de Mantenimiento

Monoterapia en crisis típicas de ausencia 0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas) 0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas) Incrementos de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas para alcanzar una dosis de mantenimiento de 1 - 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) para un máximo de 200 mg/día. Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante 0.15 mg/kg*

(una vez al día) 0.3 mg/kg

(una vez al día) Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.

Terapia agregada sin valproato Este régimen posológico se debe usar con:

Fenitoína

Carbamazepina

Fenobarbitona



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Primidona

O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina. 0.6 mg/kg

(dos dosis divididas) 1.2 mg/kg

(dos dosis divididas) Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.

Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina 0.3 mg/kg

(una o dos dosis divididas) 0.6 mg/kg

(una o dos dosis divididas) Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.

En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.

*Cuando la menor potencia comercializada son las tabletas de 2 mg: si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg de lamotrigina en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL.

*Cuando la menor potencia comercializada son las tabletas de 5 mg: si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 2.5 a 5 mg, entonces se pueden tomar 5 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 2.5 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL. No es posible iniciar con exactitud la terapia con Lamictal usando las guías posológicas recomendadas en pacientes pediátricos con pesos menores a 17 kg. Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis. Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad: Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de crisis parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMICTAL en niños menores de 2 años de edad.

TRASTORNO BIPOLAR •Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis.

LAMICTAL está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro. Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de LAMICTAL hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis semanas (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4). Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de LAMICTAL en la manía.

Tabla 3: Titulación de dosis recomendada de la dosis diaria total de estabilización del mantenimiento para adultos (mayores de 18 años de edad) tratados por TRASTORNO BIPOLAR

Régimen de tratamiento Semanas 1-2 Semanas 3-4 Semana 5 Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato 12.5 mg
(25 mg administrados en días alternos) 25 mg
(una vez al día)

50 mg
(una vez al día o dos dosis divididas) 100 mg
(una vez al día o dos dosis divididas)
(dosis diaria máxima de 200 mg)

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato

Este régimen posológico se debe usar con:

Fenitoína

Carbamazepina

Fenobarbitona

Primidona

O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina 50 mg

(una vez al día)

100 mg

(dos dosis divididas)

200 mg

(dos dosis divididas)

300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario

(dos dosis divididas)

c) Monoterapia con LAMICTAL

O

Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina 25 mg

(una vez al día)

50 mg

(una vez al día o dos dosis divididas)

100 mg

(una vez al día o dos dosis divididas)

200 mg

(Rango 100 400mg)

(una vez al día o dos dosis divididas)

NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.

**La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.

a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina. En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con LAMICTAL O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en TRASTORNO BIPOLAR luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento Semana 1 Semana 2 Semana 3 en adelante*

(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana

Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día
Mantener esta dosis (200 mg/día)

(dos dosis divididas)

(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original.

Este régimen posológico se debe usar con:

Fenitoína

Carbamazepina

Fenobarbital

Primidona

o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina 400 mg 300 mg 200 mg

300 mg 225 mg 150 mg

200 mg 150 mg 100 mg

(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina

Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día)

(dos dosis divididas)

(Rango 100-400 mg)

NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL, el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con LAMICTAL basándose en la respuesta clínica.

* Según sea necesario, la dosis se puede aumentar hasta 400 mg/día



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

(a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato

Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de LAMICTAL al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.

(b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de LAMICTAL. A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de LAMICTAL en el transcurso de tres semanas.

(c) Luego del retiro de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina.

Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos. No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de LAMICTAL en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

Régimen de tratamiento	Dosis actual de LAMICTAL para estabilización (mg/día)			Semana 1
	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de LAMICTAL	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)		
400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)		

(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de LAMICTAL. Este régimen posológico se debe usar con:

Fenitoína

Carbamazepina

Fenobarbital

Primidona

O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina	200 mg	200 mg	300 mg
400 mg			
150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
100 mg	100 mg	150 mg	200 mg

(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina

Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día)

(rango 100-400 mg)

NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con LAMICTAL, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.

Discontinuación de LAMICTAL en pacientes con trastorno bipolar

En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de LAMICTAL comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMICTAL sin reducción paulatina de la dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El uso de LAMICTAL no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de LAMICTAL para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS GENERALES PARA LAMICTAL EN POBLACIONES DE PACIENTES ESPECIALES. Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

(a) Inicio de LAMICTAL en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina, no serán necesarios ajustes a las guías de titulación de dosis recomendadas para LAMICTAL solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si se agrega LAMICTAL en ausencia de valproato, o algún inductor de la glucuronidación de la lamotrigina (vea Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta el doble. Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores. (c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina: En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta en un 50%. Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa. Uso con atazanavir/ritonavir. Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, no debería ser necesario realizar ajustes a las directrices recomendadas titulación de la dosis de LAMICTAL basándose solamente en el uso de atazanavir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si LAMICTAL es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si LAMICTAL es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina. En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de LAMICTAL y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de LAMICTAL si se adiciona atazanavir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanavir/ritonavir. Ancianos (mayores de 65 años de edad). No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de LAMICTAL en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

b. Dosis Máxima Aprobada:

200mg/día

c. En caso de insuficiencia renal:

Se debe tener cuidado cuando se administra LAMICTAL a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de LAMICTAL se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

para pacientes con daño significativo de la función renal. Para información más detallada sobre la farmacocinética.

d. En caso de insuficiencia hepática:

Generalmente se deberán reducir las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento en aproximadamente 50% en pacientes con daño hepático moderado (Child-Pugh grado B) y 75% en el severo (Child-Pugh grado C). Se deberá ajustar las dosis de titulación y de mantenimiento de acuerdo con la respuesta clínica.

4.3 Vía de Administración:

Oral

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

LAMICTAL en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

4.5 Advertencias:

Se recomienda control periódico de los parámetros hematológicos".

"En pacientes que estén recibiendo valproato de sodio, deben reducirse las dosis usuales a la mitad de las recomendadas."

"No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia "De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna".

Exantema. Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con LAMICTAL. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de LAMICTAL. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de LAMICTAL la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000). Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000. El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos. Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100. En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia. Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con: -altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con LAMICTAL -uso concomitante de valproato. Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con LAMICTAL, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes. Todos los pacientes



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

(adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el LAMICTAL de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el LAMICTAL en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo. También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos, "por lo que se recomienda el control periódico de los parámetros hematológicos y pruebas de funcionalismo hepático". Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar LAMICTAL de no poder establecerse una etiología alternativa. Riesgo de suicidio. Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad. De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo LAMICTAL. Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina. Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas. Agravamiento en el trastorno bipolar. Los pacientes recibiendo LAMICTAL para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas. Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

a. Precauciones de empleo:

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de LAMICTAL:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Se ha demostrado que una combinación de etiniloestradiol/levonorgestrel (30 mcg / 150 mcg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias las más altas dosis de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., semana libre de la píldora), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina. No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de TRH, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de LAMICTAL sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales: Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etiniloestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Dihidrofolato reductasa: La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, LAMICTAL no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años. **Falla renal:** En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal. Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

LAMICTAL en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

EPILEPSIA: Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de LAMICTAL puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de LAMICTAL se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas. En la literatura se ha informado que los crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de

LAMICTAL. TRASTORNO BIPOLAR: Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

4.6 Interacción con otros medicamentos:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Se han identificado las UDP-glucuronil transferasas como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. No hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas hepáticas oxidativas metabolizadoras de fármacos, y es improbable que ocurran interacciones entre la lamotrigina y fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es modesto y no es susceptible de tener consecuencias clínicas significativas.

Tabla 6: Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina

Valproato	Carbamazepina	Litio
Fenitoína	Bupropión	
Primidona	Olanzapina	
Fenobarbitona	Oxcarbazepina	
Rifampicina	Felbamato	
Lopinavir/ritonavir	Gabapentina	
Atazanavir/ritonavir*	Levetiracetam	
Combinación etiniloestradiol/ levonorgestrel **	Pregabalina	
Topiramato		
Zonisamida		

** Para obtener orientación sobre la dosificación, véase Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes.

** No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos con TRH, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina; ver Posología y Administración – Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales. • Interacciones que involucran a los FAEs .El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos agentes antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos inducen la glucuronidación metabólica de lamotrigina y aumentan el metabolismo de la lamotrigina. Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de LAMICTAL. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis. En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con LAMICTAL (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron LAMICTAL con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina. Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de LAMICTAL resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con LAMICTAL (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina. Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas. •Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos

La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de LAMICTAL en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina. Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y $C_{máx}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud sea clínicamente relevante. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina. Dosis orales múltiples de LAMICTAL, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró LAMICTAL únicamente. Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

•Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina. En un estudio con 16 voluntarias, 30 mcg de etiniloestradiol/150 mcg de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y $C_{máx}$ de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana libre de la píldora), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta. Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales. En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etiniloestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y $C_{máx}$ de

levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y oestradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación. No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas. •Interacciones que involucran a otros medicamentos En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes. En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado. En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente.

4.7 Otras interacciones:

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

4.9 Embarazo:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales. No hay experiencia con el efecto de LAMICTAL sobre la fertilidad en humanos. Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con LAMICTAL durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina. Los datos sobre el uso de LAMICTAL en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de LAMICTAL. Al igual que con otros medicamentos, LAMICTAL sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales. Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con LAMICTAL.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

4.10 Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos. Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de LAMICTAL sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con LAMICTAL se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con LAMICTAL antes de conducir u operar maquinaria. Epilepsia Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia..

4.12 Reacciones Adversas:

Durante su uso como monoterapia se ha reportado: Cefalea, cansancio, mareos, somnolencia, insomnio, rash y náuseas". "Otros eventos adversos reportados con el uso concomitante de lamotrigina y otros fármacos anticonvulsivantes son: Diplopia, visión borrosa, conjuntivitis, mareos, somnolencia, cefalea, inquietud, cansancio, irritabilidad, agresividad, temblores, confusión, agitación, alteraciones hematológicas, trastornos gastrointestinales y hepáticos". Los efectos indeseables se han dividido en secciones específicas para epilepsia y bipolaridad con base en los datos disponibles actualmente. Sin embargo, se deben consultar ambas secciones cuando se considera el perfil global de seguridad de LAMICTAL. En la sección de Epilepsia se incluyen las reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables:- Muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100), raros (> 1/10,000, < 1/1000), muy raros (< 1/10,000).

EPILEPSIA

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con LAMICTAL en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el LAMICTAL .

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

han ocurrido casos raros de muerte asociada.

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:-altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con LAMICTAL -uso concomitante de valproato. También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (vea Trastornos del sistema inmunológico**).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con el síndrome de hipersensibilidad (vea Trastornos del sistema inmunológico**).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del hígado, Coagulación Intravascular Diseminada (CID), fallo de múltiples órganos).

**También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aún cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar el LAMICTAL de no establecerse una etiología alternativa.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Durante pruebas clínicas con monoterapia:

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

Durante otras experiencias clínicas:

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Muy raros: Meningitis aséptica, agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Se ha informado que LAMICTAL puede empeorar los síntomas del Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así mismo hay reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares

Durante estudios clínicos de monoterapia:

Poco comunes:Diplopía, vista borrosa.

Durante otra experiencia clínica:

Muy frecuentes:Diplopía, visión borrosa.

Raro:Conjuntivitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Trastornos gastrointestinales

Durante pruebas clínicas con monoterapia:

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Durante otras experiencias clínicas:

Muy comunes: Náuseas, vómito.

Frecuente: Diarrea.

Trastornos hepato biliares

Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático

La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Cansancio

TRASTORNO BIPOLAR

Los siguientes efectos indeseables se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en la epilepsia para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con LAMICTAL, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con LAMICTAL.

Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Trastornos del sistema nervioso

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Muy frecuente: Cefalea

Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Frecuente: Artralgia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración. Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar: Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

4.13 Sobredosis:

Se ha informado de la ingestión aguda de dosis en exceso de 10 a 20 veces la dosis terapéutica máxima. La sobredosis puede dar como resultado síntomas incluyendo nistagmo, ataxia, deterioro del estado de conciencia y coma. En el evento de una sobredosis, se debe hospitalizar al paciente y administrarle la terapia de apoyo adecuada., como está clínicamente indicado o recomendado por los centros nacionales de toxicología, donde estén disponibles

Tratamiento:

a. Tratamiento Adultos:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

b. Tratamiento Niños:

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Antiepilépticos

Código ATC: N03AX09

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

6.2 Incompatibilidades:

No hay informes

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

36 Meses

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Manténgalo seco. Proteger de la luz.

6.5 Sistema Envase Cierre:

Blister de PVC-PVDC/FOIL de Aluminio

a. Medida Dispensadora:

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

6.6 Presentaciones Aprobadas:

Contentivo de 10 y/o 30 Tabletas, en Estuche de Cartón.



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

a. Muestras Medicas Aprobadas:

6.7 Conservación:

No almacenar a más de 30°C.

6.8 Tipo de Dispensación:

Con Prescripción Facultativa

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

GLAXOSMITHKLINEVENEZUELA, C.A, CALLE LUIS DE CAMOENS, N° 115-117, URB. LA TRINIDAD, CARACAS-REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APARTADO POSTAL 4641. TELEFONOS, (0058-0212) 945.21.22/FAX 943.33.33, RIF J-00021492-1

8. REPRESENTANTE:

GLAXOSMITHKLINEVENEZUELA, C.A, CALLE LUIS DE CAMOENS, N° 115-117, URB. LA TRINIDAD, CARACAS-REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APARTADO POSTAL 4641. TELEFONOS, (0058-0212) 945.21.22/FAX 943.33.33, RIF J-00021492-1

9. FABRICANTE:

Glaxo Operations U.K L.T.D., Reino Unido.

10. FABRICANTE ENVASADOR:

GlaxosmithKLINE Mexico S.A de C.V., México

11. PROPIETARIO:

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. 36.476

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

25 Octubre 2007

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

GDS33/IP112 (18/12/2009).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

INSTRUCCIONES DE LLENADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Indicar el nombre tal como aparece en el oficio de aprobación del producto

Ejemplo:

Prueba 100 mg/mL Solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Declarar en los espacios correspondientes la denominación común internacional del o los principios activos presentes en la formulación y su concentración por unidad posológica. En caso de existir equivalencias con la sustancia base debe indicarla.

Ejemplo:

Cada 5 mL contienen:

Acetaminofen100 mg

Cafeína 50 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Indicar la forma farmacéutica y una breve descripción del producto.

Ejemplo:

Polvo para solución

Solución transparente de color rojo con aroma de frambuesa.

4. DATOS CLÍNICOS

- **CONDICIONES DE USO**

4.1. Indicaciones Terapéuticas Aprobadas

Ejemplo:

Tratamiento sintomático de la fiebre y dolor de intensidad leve a moderada.

4.2. Posologías Aprobadas

Ejemplo:

XXXXXXX 100 mg/mL Solución está destinado a su uso en niños entre 3 y 32 kg (aproximadamente de 0 a 10 años). Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso del niño y, por tanto, elegir la dosificación adecuada en mL de la solución oral. La edad aproximada en función del peso se da a título informativo.

La dosis diaria recomendada de Acetaminofen es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 ó 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas ó 10 mg/kg cada 4 horas.

a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:

Ejemplo:

Para la administración de 15 mg/kg cada 6 horas, la pauta es la siguiente:

Hasta 4 kg (de 0 a 3 meses): 0,6 mL (60 mg), equiv. a 15 gotas.

Hasta 8 kg (de 4 a 11 meses): 1,2 mL (120 mg), equiv. a 30 gotas.

Hasta 10,5 kg (de 12 a 23 meses): 1,6 mL (160 mg)

Hasta 13 kg (de 2 a 3 años): 2,0 mL (200 mg)

Hasta 18,5 kg (de 4 a 5 años): 2,8 mL (280 mg)

Hasta 24 kg (de 6 a 8 años): 3,6 mL (360 mg)

Hasta 32 kg (de 9 a 10 años): 4,8 mL (480 mg)

Estas dosis se pueden repetir cada 6 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Si a las 3-4 horas de la administración no se obtienen los efectos deseados, se puede adelantar la dosis cada 4 horas, en cuyo caso se administrarán **10 mg/kg**.

Las tomas sistemáticas permiten evitar las oscilaciones de dolor o fiebre.

En niños, deben espaciarse con regularidad, **incluyendo la noche**, preferentemente cada 6 horas y manteniendo entre ellas un intervalo mínimo de 4 horas.

b. Dosis Máxima Aprobada:

Ejemplo:

No tomar más de 500 mg diarios

c. En caso de insuficiencia renal:

Ejemplo:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) el intervalo entre dos tomas será como mínimo de 8 horas.

d. En caso de insuficiencia hepática:

Ejemplo:

No se han descrito

4.3 Vía de Administración:

Ejemplo:

Oral

En niños **menores de 3 años**, se recomienda dosificar la solución oral con el tapón cuentagotas que incluye el envase de 30 ml.

En niños **de 3 o más años**, se recomienda dosificar la solución oral mediante la jeringa para uso oral que incluyen los envases de 60 y 90 ml.

4.4 Contraindicaciones

Ejemplo:

Hipersensibilidad al Acetaminofen o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepatocelular grave.
Hepatitis vírica.

4.5 Advertencias

Ejemplo:

Las dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible (ver sección 4.9)

Para evitar el riesgo de sobredosificación, comprobar la ausencia de Acetaminofen en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.

La dosis total de Acetaminofen no debe sobrepasar los 80 mg/kg en niños con un peso menor de 37 kg, y los 3 g al día en adultos y en niños con más de 38 kg (ver sección 4.9).

a. Precauciones de empleo

Ejemplo:

El Acetaminofen deberá utilizarse con precaución en el caso de:

- Insuficiencia hepatocelular



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

- Alcoholismo crónico
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 10 ml/min (ver sección 4.2)
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca grave
- Afecciones pulmonares
- Anemia

En niños tratados con 60 mg/kg/día de Acetaminofen, la asociación con otro antipirético sólo está justificada en casos de ineficacia.

En caso de fiebre alta, o signos de una infección secundaria o persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento.

Si el dolor se mantiene durante más de 3 días en niños o 5 días en adultos (2 días para el dolor de garganta) o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con Acetaminofen (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

b. Información importante sobre algunos componentes de Producto:

Ejemplo:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina (carmoisina). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.6 Interacción con otros medicamentos

Ejemplo:

El Acetaminofen se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de Acetaminofen.

4.7 Otras interacciones

Ejemplo:

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico**: potenciación de la toxicidad del Acetaminofen, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofen.
- Anticoagulantes orales (**acenocumarol**, **warfarina**): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (**glicopirronio**, **propanetelina**): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos**: disminución de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (**fenitoína**, **fenobarbital**, **metilfenobarbital**, **primidona**): disminución de la biodisponibilidad del Acetaminofen así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

- **Carbón activado:** disminuye la absorción del Acetaminofen cuando se administra rápidamente tras una sobredosis
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de Acetaminofen, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del Acetaminofen en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del Acetaminofen, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (**colestiramina**): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por fijación del Acetaminofen en intestino.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento de Acetaminofen y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina:** aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

Ejemplo:

El Acetaminofen puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el Acetaminofen, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con Acetaminofen al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el Acetaminofen puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

4.9 Embarazo

Ejemplo:

No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el Acetaminofen atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar Acetaminofen salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA).

4.10 Lactancia

Ejemplo:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado Acetaminofen ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ejemplo:

No se ha notificado ningún efecto en este sentido.

4.12 Reacciones adversas

Ejemplo:

Como en todos los medicamentos que contienen Acetaminofen, las reacciones adversas son raras o muy raras. Estas se describen a continuación:

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

- **Generales:**

Raras: Malestar.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

- **Tracto gastrointestinal:**

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

- **Metabólicas:**

Muy raras: Hipoglucemia.

- **Hematológicas:**

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

- **Sistema cardiovascular:**

Raras: Hipotensión.

- **Sistema renal:**

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase sección 4.4).

4.13 Sobredosis

Ejemplo:

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo. La sobredosis de Acetaminofen se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de Acetaminofen sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de Acetaminofen superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de Acetaminofen a las 4 horas son superiores a 120 µg/ml o superiores a 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento:

Ejemplo:

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por Acetaminofen: la Nacetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados **por vía I.V.** durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

a. Tratamiento Adultos

Ejemplo:

1. Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de Nacetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

2. Dosis de mantenimiento:

a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.

b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

b. Tratamiento Niños

Ejemplo:

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar. La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación. La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de Acetaminofen inferiores a 200 µg/ml. Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosis. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis única de 140 mg/kg de peso corporal.
- 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas:

Ejemplo:

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos y antipiréticos: anilidas
Código ATC: N02BE01

El Acetaminofen es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El Acetaminofen puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel del sistema periférico. La acción periférica de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el Acetaminofen produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Ejemplo:

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del Acetaminofen experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El Acetaminofen se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ejemplo:

El Acetaminofen, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el Acetaminofen causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo del Acetaminofen. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subletales, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, Acetaminofen no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas. Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de Acetaminofen relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de Acetaminofen no hepatotóxicas.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de Acetaminofen producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1. Lista cualitativa de excipientes

Ejemplo:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Polietilenglicol 600
Glicerol
Esencia de frambuesa
Sacarina sódica
Azorrubina (carmoisina) (E-122)
Ácido benzoico (E-210)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

Ejemplo:

No se han descrito.

6.3. Período de validez aprobado

Ejemplo:

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ejemplo:

No se precisan precauciones especiales de conservación.

6.5. Sistema envase cierre

Ejemplo:

Frasco de polietileno tereftalato (PET), con tapón perforado de polipropileno y tapa a rosca de seguridad de polietileno del alta densidad (HDPE).

a. Medida dispensadora:

Ejemplo:

Jeringa de polipropileno para uso oral de 5 mL.

b. Uso correcto de la medida dispensadora:

Ejemplo:

- 1.- Introducir la jeringa, presionando en el orificio del tapón perforado.
- 2.- Invertir el frasco y retirar la dosis necesaria.
- 3.- Administrar directamente o diluir con agua, leche o jugo de frutas.
- 4.- La jeringa debe lavarse con agua después de cada toma.

Tápese bien el frasco después de cada administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6.6 Presentaciones aprobadas:

Ejemplo:

Frasco contentivo de 30, 60 y 90 mL

a. Muestra medica aprobada

Ejemplo:

Frasco contentivo de 5 mL



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

6.7 Conservación:

Ejemplo:

Consérvase a temperaturas inferiores a 30° C

6.8 Tipo de dispensación:

Ejemplo:

Sin prescripción facultativa

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Ejemplo:

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

8. REPRESENTANTE:

Ejemplo:

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

9. FABRICANTE:

Ejemplo:

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

10. FABRICANTE ENVASADOR:

Ejemplo:

No posee fabricante envasador

11. PROPIETARIO:

Ejemplo:

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

Ejemplo:

E.F. 49.302

13. FECHA DE AUTORIZACIÓN REGISTRO SANITARIO

Ejemplo:

10 de Marzo de 1995

14. RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Ejemplo:

10 de Marzo de 2002



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Ejemplo:

Febrero 2010