

# LETICO

## Comprimidos 100 mg

Eurofarma Chile S.A.

### **FÓRMULA FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN.**

<b>Cada comprimido contiene:</b>	
Lamotrigina	100,0 mg
Excipientes: Los aprobados en registro	

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS.**

#### **Antiepilépticos.**

##### **1- Epilepsia:**

*Uso combinado:* Letico está indicada como terapia adjunta en crisis parciales en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o mayores. También está indicada como terapia adjunta en las crisis generalizadas, incluidas las convulsiones tónico-clónicas y las asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad o mayores.

*Uso en monoterapia:* Letico está indicada en monoterapia en pacientes adultos con crisis parciales, en las crisis generalizadas incluidas las convulsiones tónico-clónicas y las asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y que están en tratamiento con un solo medicamento anticonvulsivante inductor enzimático.

La seguridad y eficacia de Letico no se ha establecido en los siguientes casos: monoterapia inicial; en conversión a monoterapia a partir del tratamiento de un anticonvulsivante no inductor enzimático, como, por ejemplo, valproato; para conversión simultánea a monoterapia a partir de un tratamiento previo con dos o más medicamentos anticonvulsivantes y en pacientes menores de 16 años, a excepción de aquellos con crisis parciales y crisis generalizadas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

##### **2- Trastorno Bipolar:**

Letico está indicada para el tratamiento de mantención del trastorno bipolar tipo I, en adultos y mayores de 18 años, para disminuir la frecuencia de aparición de trastornos del

ánimo (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos).

### **CONTRAINDICACIONES**

Letico está contraindicada en individuos con conocida hipersensibilidad a Letico o a cualquier otro de sus componentes.

### **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA.**

**Embarazo y lactancia:** Como la mayoría de las drogas, la Letico no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que, criterios clínicos, el beneficio potencial para la madre justifica cualquier riesgo posible para el desarrollo fetal.

Los cambios fisiológicos relacionados con el embarazo pueden afectar a los niveles y/o efectos terapéutica de Letico. Hay reportes de disminución de los niveles de Letico durante embarazo. Se debe asegurar el adecuado seguimiento clínico de la mujer embarazada tomando Letico.

Existe poca información sobre el uso de Letico en la lactancia. Los datos preliminares indican que esta sustancia pasa a la leche materna, por lo general en concentraciones del orden de 40-60% de la concentración sérica. En un pequeño número de bebés alimentados con leche materna la concentración sérica de Letico alcanzó niveles compatibles con lo que pueden ocurrir efectos farmacológicos.

El beneficio potencial de la lactancia materna se debe considerar contra el riesgo potencial de efectos adversos a los bebés.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

- **Exantema:** Existen relatos de reacciones adversas dermatológicas que generalmente han ocurrido en las primeras 8 semanas después del inicio del tratamiento con Letico. La mayoría de los exantemas (rash) son leves y autolimitados, entretanto, exantemas de piel graves, que requieren hospitalización y discontinuación de Letico fueron relatados. Estos casos son potencialmente peligrosos para la vida e incluyen el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell).

Los riesgos de exantemas grave son mayores en niños que en adultos.

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

Además, el riesgo global de apareamiento de un exantema puede estar fuertemente asociado a:

- Altas dosis iniciales de Letico y dosis que exceden el rango de dosis recomendado;
- Uso concomitante de valproato.

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

Letico fue aproximadamente 3 veces mayor en estos pacientes que en aquellos que no presentan historia de alergia o rash.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollan exantema deben ser rápidamente evaluados y/o discontinuar el uso de Letico, a menos que el exantema se muestre claramente no relacionado a la droga. Es recomendado que no se reinicie el tratamiento con Letico en pacientes que presentaron exantemas en el tratamiento anterior con Letico, a menos que el beneficio sea mayor al riesgo.

Es importante notar las manifestaciones de hipersensibilidad precoces (por ejemplo: fiebre, linfadenopatías) pueden estar presentes, aunque tal vez no ocurra rash cutáneo. Si tales señales y síntomas estuvieran presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y uso de Letico debe interrumpirse, a menos que pueda ser establecida una etiología alternativa.

- **Agravamiento del cuadro clínico y riesgo de suicidio:** 25% a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentar suicidarse por lo menos una vez y pueden presentar empeoramiento de los síntomas depresivos y/o aparecimiento de ideas y comportamientos suicidas, estén tomando o no medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Letico. También hay evidencia de que los pacientes con epilepsia presentan un riesgo elevado de suicidarse.

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

Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitoreo para la detección de cualquier agravamiento de sus condiciones (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el aparecimiento de ideas/comportamiento suicida e ideas de hacerse daños a sí mismos y buscar asistencia médica inmediatamente si esos síntomas se presentan.

Se debe considerar cuidadosamente la modificación del esquema terapéutico, incluyendo, posiblemente, la discontinuación del medicamento, en pacientes que experimentan agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o aparecimiento de ideas/comportamientos suicidas, sobre todo si los síntomas fueran graves, de inicio abrupto y si no eran parte de los síntomas del paciente.

- **Anticonceptivos hormonales:**

**Efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de la Letico:** Se ha demostrado que la combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30mcg/150mcg) aumenta la eliminación de Letico por aproximadamente dos veces, resultando en la reducción de los

niveles de Letico (véase Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción). Después de la titulación, mayores dosis de mantenimiento de Letico pueden ser necesarias (en hasta dos veces o más) para conseguir la respuesta terapéutica máxima. En las mujeres que no están utilizando sustancias que inducen la glucuronidación de Letico y están en uso anticonceptivo hormonal que incluye de una semana de medicamento inactivo (por ejemplo, una semana sin píldora), aumentos transitorios graduales en los niveles de Letico se producirán durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán más grandes cuando se aumenta la dosis de Letico días previos o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación (véase Posología).

Los médicos deberán proporcionar un seguimiento clínico apropiado a las mujeres que comiencen o paren de tomar anticonceptivos durante el tratamiento con Letico, puede ser necesario un ajuste de Letico.

***Efectos de Letico en eficacia de anticonceptivos hormonales:***

Se ha demostrado que cuando Letico y anticonceptivos hormonales (asociación de etinilestradiol/levonorgestrel) son administrados en combinación, hay un modesto aumento en la eliminación de levonorgestrel y alteraciones en los niveles de FSH y LH en suero (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacciones). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, no se puede descartar que estos cambios resultan en una disminución de la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman medicamentos hormonales y Letico. Por lo tanto, los pacientes deben ser instruidos para informar inmediatamente al médico cualquier cambio en su ciclo menstrual, ejemplo: sangrado.

- **Dihidrofolato reductasa:** Letico es un inhibidor débil de la enzima dihidrofolato reductasa, por lo tanto, no hay posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante tratamiento prolongado. Sin embargo, en períodos de hasta un año, Letico no provoca alteraciones significativas en la concentración de hemoglobina, en un volumen corpuscular medio y en las concentraciones de folato en el suero o eritrocitos. Para períodos de tratamiento de hasta cinco años no hay alteraciones significativas en la concentración de folato en los eritrocitos.

- **Insuficiencia renal:** En estudios de dosis única, en pacientes con enfermedad renal terminal, las concentraciones plasmáticas de Letico no se alteraron significativamente. Sin embargo, como es esperado que haya una acumulación del metabolito glicuronato se debe tener cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia renal.

- **Pacientes tratados con otras formulaciones que contienen Letico:**

Letico no debe ser administrado a pacientes que están siendo tratados con otras formulaciones que contienen Letico, sin recomendación médica.

- **Epilepsia:** Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, la suspensión brusca de Letico puede provocar crisis de rebote. A menos que sea necesaria una interrupción abrupta (en los casos exantema, por ejemplo), la dosis de Letico debe ser reducida gradualmente durante un período de 2 semanas.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria:**

En los estudios clínicos con Letico se han reportados eventos adversos como mareos y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben evaluar cómo afecta el tratamiento con Letico antes de conducir y manejar maquinaria.

No use este producto después de la fecha de vencimiento en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Mantener fuera del alcance de los niños.

### ***EFECTOS ADVERSOS (no deseados).***

Se utiliza la siguiente conversión para clasificar los efectos indeseables: muy comunes (>1/10), comunes (>1/100, <1/10), poco comunes (>1/1000, <1/100), raros (>1/10000, <1/1000), muy raros (<1/10000).

#### **Disturbios 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: necrolisis epidérmica toxica.

En estudios clínicos doble ciego, ocurrieron exantemas cutáneos (rash cutáneo) en hasta 10% de los pacientes que tomaban Letico y en 5% de los pacientes que tomaban placebo. Los exantemas cutáneos llevaron a la suspensión del tratamiento con Letico 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.

Raramente, fueron observados exantemas cutáneos graves, incluyendo Síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica toxica (NET, Síndrome de Lyell). Sin embargo, la mayoría de los casos ocurrió pronta recuperación con la suspensión de la droga, algunos pacientes experimentan déficit de cicatrización irreversibles y en algunos casos raros muerte.

El riesgo de exantema global parece estar asociado con:

-Altas dosis iniciales de Letico, y dosis que exceden el escalamiento de la dosis recomendada en la terapia con Letico.

-Uso concomitante con valproato.

Exantemas han sido relatados como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociada a un estándar variable de síntomas sistémicos.

**Disturbios de sistema sanguíneo y linfático:** Muy raro: anormalidades hematológicas incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitosis.

Anormalidades hematológicas pueden o no estar asociadas a síndrome de hipersensibilidad.

**Disturbios del sistema inmunológico:** Muy raro: Síndrome de hipersensibilidad \*\* (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia de múltiples órganos.

\*\*Exantemas también fue relatado como parte del síndrome de hipersensibilidad asociado a un estándar variable de síntomas sistémicos como fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades de sangre e hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, llevar a un síndrome de coagulación diseminada (CID) e insuficiencia de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones de hipersensibilidad prematuras (ejemplo: fiebre y linfadenopatía) pueden estar presentes, aunque el exantema no sea evidente.

Si las señales y síntomas estuvieran presentes, el paciente deberá ser evaluado inmediatamente y se discontinúa la administración de Letico, cuando una etiología alternativa no sea establecida.

**Disturbios psiquiátricos:**

Común: irritabilidad.

Poco común: agresividad.

Muy raros: tics, alucinaciones, confusión.

**Disturbios de sistema nervioso:**

-Durante ensayos clínicos en monoterapia:

Muy común: dolor de cabeza.

Comunes: enfermedad, insomnio, mareo, temblor.

Poco común: ataxia.

-Durante otros estudios clínicos:

Muy común: dolor de cabeza, vértigo.

Comunes: nistagmo, temblor, ataxia, enfermedad, insomnio.

Muy raros: agitación, disturbios de los movimientos, empeoramiento de enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de convulsiones.

Fue relatado que la Letico puede empeorar los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente. Hay relatos aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta predisposición.

**Disturbios oculares:**

Muy comunes: diplopía, visión borrosa.

Raro: conjuntivitis.

**Disturbios gastrointestinales:**

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

Común: náuseas.

Durante otros estudios clínicos:

Común: disturbios gastrointestinales (incluyendo vómitos y diarrea).

**Disturbios hepato-biliares:**

Muy raros: test de función hepática aumentada, disfunción hepática, insuficiencia hepática. La disfunción hepática ocurre generalmente asociada a reacciones de hipersensibilidad, fueron relatados casos aislados sin señales claras de hipersensibilidad.

**Disturbios musculoesquelético y de tejido conjuntivo:**

Muy raros: reacciones semejantes al lupus.

**Disturbios generales:**

Común: fatiga.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

El valproato, que inhibe la glucuronidación de Letico, reduce el metabolismo y aumenta la vida media de Letico cerca de dos veces.

Algunos agentes antiepilépticos (tales como fenitoina, carbamazepina o fenobarbital y primidina) que inducen las enzimas hepáticas de metabolización de drogas, inducen la glucuronidación de Letico, aumentando su metabolismo.

Hay informes de eventos en el sistema nervioso central - incluyendo mareos, ataxia, diplopia, visión borrosa y náuseas - en pacientes que toman carbamazepina después de la introducción con Letico. Estos eventos se resuelven normalmente cuando la dosis de carbamazepina se reduce. Se observó un efecto similar durante un estudio de Letico con oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero la reducción de la dosis no fue investigó.

Basado en el análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos en pacientes que reciben Letico solo o junto con gabapentina, la eliminación de Letico no parece ser alterada por gabapentina.

Aunque modificaciones han sido reportados las concentraciones en plasma con otras drogas antiepilépticos, los estudios controlados no mostraron ninguna evidencia de que Letico afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos cuando se administran de forma concomitante.

- **Interacciones con otros agentes psicoactivos:** La farmacocinética de litio después de la administración de 2 g de gluconato de litio anhidro, dos veces al día durante 6 días, a 20 sujetos sanos, no fue alterada por la administración concomitante de 100 mg/día de Letico.

- **Interacción con anticonceptivos hormonales:**

**Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de Letico:** En un estudio con 16 voluntarios, se encontró que el uso de anticonceptivos que contienen 30 mcg de etinil estradiol y 150 mcg levonorgestrel asociado, causaron un aumento en la eliminación oral de Letico en aproximadamente dos veces, resultando una reducción promedio de 52% y 39% en el área bajo la curva (AUC) y Cmax, respectivamente. Las concentraciones séricas de Letico aumentó gradualmente durante el curso de una semana de medicación inactiva (por ejemplo, una semana sin anticoncepción) con concentraciones predosis al final de semana inactiva de la medicación y en promedio alrededor de dos veces mayor que durante la coterapia.

**Efecto de la Letico en la farmacocinética de anticonceptivos hormonales:** En un estudio de 16 voluntarios, una dosis de equilibrio de 300 mg de Letico no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol asociado con el medicamento. Se observó aumento moderado en la eliminación oral del componente levonorgestrel, lo que resulta una reducción promedio de 19% y 12% en el área bajo la curva (AUC) y Cmax de levonorgestrel, respectivamente. Medidas de concentraciones séricas de FSH, LH y estradiol durante el estudio indicaron una cierta pérdida de supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres.

Aunque la medición de la progesterona sérica se ha indicado que no había evidencia de hormona la ovulación en cualquiera de los 16 voluntarios. El impacto del aumento moderado en la eliminación de levonorgestrel y cambios en las concentraciones séricas de FSH y LH en la actividad ovulatoria es desconocido (ver Precauciones). El efecto de diferentes dosis de 300mg de Letico/día no se ha estudiado y los estudios con otras formulaciones hormonales femeninas no se llevaron a cabo.

### ***DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN.***

***El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis recomendada es:***

**Administración:** Letico debe ser consumido entero, con la ayuda de un vaso de agua. Si una dosis calculada de Letico (por ejemplo: para uso en niños y 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 a la terapia:** Los médicos deben evaluar la necesidad de escalamiento de dosis o reintroducir la terapia con Letico, en pacientes que discontinuaron 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 escalamiento de Letico. Cuanto mayor el intervalo entre el uso previo y la reintroducción, mayor el cuidado que se debe tomar en el escalamiento de la dosis de mantenimiento. Cuando este intervalo excede 5 vidas medias, Letico debe ser escalonada a la dosis de mantenimiento de acuerdo con un programa apropiado.

Se recomienda que la Letico no sea reiniciada en pacientes que hayan discontinuado su uso por causa de exantema asociado al tratamiento previo con Letico, a menos que el potencial beneficiario exceda los posibles riesgos.

**Epilepsia:** Cuando drogas antiepilépticas de uso concomitante son retiradas para monoterapias con Letico y cuando la droga antiepiléptica es acondicionada al régimen de tratamiento conteniendo Letico, se debe considerar los efectos sobre la farmacocinética de Letico.

### **Dosis en monoterapias:**

**Adultos y niños sobre 12 años:** La dosis inicial de Letico en monoterapia es de 25 mg, una vez al día, por 2 semanas, seguida por 50 mg, una vez al día, por 2 semanas. A partir



de ese momento, la dosis debe ser aumentada en hasta un máximo de 50 – 100 mg, cada 1- 2 semanas, hasta que sea alcanzada una respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para alcanzar una respuesta ideal es de 100 – 200 mg/día, administrados una vez al día y en dos dosis fraccionadas. Algunos pacientes pueden necesitar de hasta 500 mg/día de Letico para alcanzar la respuesta deseada.

Cuando existe riesgo de exantema, la dosis inicial o de escalamiento de la dosis siguiente no debe ser excedida.

**Dosis en terapia combinada:**

**Adultos y niños sobre 12 años:** En aquellos pacientes que reciben valproato, con o sin otra droga antiepiléptica (DAE), la dosis inicial de Letico debe ser de 25 mg, en días alternados, por 2 semanas, seguidos por 25mg, una vez al día, por dos semanas. En seguida, la dosis debe ser aumentada hasta un máximo de 25- 50 mg, a cada una o dos semanas, hasta que una respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantención para alcanzar una respuesta optima debe ser de 100 – 200 mg/día, administrada una vez al día o fraccionadas en dos tomas.

En aquellos pacientes tomando DAEs concomitantes con otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de Letico, con y sin otras DAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Letico es 50mg, una vez al día, por dos semanas, seguidos por 100 mg/día, administrados en dos dosis fraccionadas, por dos semanas.

A partir de ese momento, la dosis se debe administrar hasta un máximo de 100 mg a cada 1 – 2 semanas, hasta que se obtiene una respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para una respuesta adecuada es de 200-400 mg/día, administrados en dos dosis fraccionadas.

Algunos pacientes pueden necesitar de hasta 700 mg/día de Letico para alcanzar una respuesta deseada.

En pacientes cuando estén tomando otras drogas que no induzcan o inhiben significativamente la glucuronidación de Letico, la dosis inicial de Letico es de 25 mg una vez al día por 2 semanas, seguidos por 50 mg, una vez al día, por dos semanas. A partir de ese momento, la dosis debe ser aumentada hasta un máximo de 50 a 100 mg a cada 1 – 2 semanas, hasta que una respuesta adecuada sea alcanzada. La dosis usual de mantención para obtener una respuesta optima es de 100 – 200 mg/día, administrados una vez al día o en dos dosis fraccionadas.

**Tabla 1**

Régimen de tratamiento en Epilepsia para adultos y mayores de 12 años.

	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantención
			100-200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para llegar a la dosis de

Monoterapia	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	mantención, las dosis pueden ser aumentadas hasta 50-100 mg a cada 1-2 semanas.	
Terapia combinada con valproato independiente de cualquier medicamento 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 llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser aumentadas hasta 25-50 mg a cada 1-2 semanas.	
Terapia combinada sin valproato	Este régimen posológico debe ser usado con: Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de Letico (ver interacciones).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dividido en dos dosis)	200 - 400 mg (dividido en dos tomas). Para llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser aumentadas en 100 mg a cada 1-2 semanas.
	Este régimen de dosis debe ser usado con: otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa, la glucuronidación de Letico. (ver interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (dos dosis fraccionadas)	100 - 200 mg (una vez al día o dos dosis fraccionadas). Para llegar a la dosis de mantención, las dosis pueden ser aumentadas hasta 50 - 100 mg a cada 1-2 semanas.
NOTA: en pacientes tomando DAEs cuya interacción farmacocinética con Letico sea desconocida, o el régimen de tratamiento recomendado para el uso de asociación Letico/valproato debe ser utilizado.				

Cuando hay riesgo de exantema, la dosis inicial y de escalamiento de la dosis siguiente no deben ser excedidos.

**Niños de 2 a 12 años:** En los pacientes que tomen valproato con/sin algún otra DAE, la dosis inicial de Letico es de 0,15 mg/Kg de peso corporal/día administrada una vez durante dos semanas, seguida por 0,3 mg /Kg día administrada una vez al día durante dos semanas. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 0,3 mg/Kg cada 1 - 2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 1 a 5 mg/Kg/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 200 mg/día. En los pacientes que tomen DAEs concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de la Letico (ver interacciones) con / sin otras DAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Letico es de 0,6 mg/Kg de peso corporal / día dividida en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida por 1,2 mg/Kg día dividida en dos tomas diarias durante dos semanas. En adelante, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 1,2 mg/Kg cada 1 - 2 semanas hasta que se obtenga

la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 5 – 15 mg/Kg día dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de la Letico (ver Interacciones), la dosis inicial de Letico es de 0,3 mg/Kg de peso corporal / día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida de 0,6 mg/Kg día administrados una vez al día o divididos en dos tomas diarias por dos semanas. En adelante, la dosis debe ser aumentada a un máximo de 0,6 mg/Kg cada 1 – 2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 1 – 10 mg/Kg día administrados una vez al día o dividida en dos tomas diarias, 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 de peso.

**Tabla 2**

Régimen de tratamiento recomendado para niños de 2 – 12 años de edad en la farmacoterapia combinada de la Epilepsia (dosis diaria total en mg/Kg de peso corporal / día).

Régimen de Tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4		Dosis de mantención
Terapia adjunta con valproato independiente de cualquier medicamento concomitante	0,15 mg/Kg* (una vez al día)	0,3 mg (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 dividida en dos tomas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia adjunta sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína, Carbamazepina Fenobarbitona Primidona  O con otros inductores de la glucuronidación de Letico (ver interacciones)	0,6 mg/Kg  (dividida en dos dosis)	1,2 mg/Kg  (dividida en dos dosis)	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 dividida en dos tomas) 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 Letico	0,3 mg/Kg  (dividida en una o dos dosis)	0,6 mg/Kg  (dividida en una o dos dosis)	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 dividida en dos

	(ver interacciones)			tomas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman DAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con Letico (ver interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para Letico con valproato concurrente.				
*Cuando la menor potencia comercializada son los comprimidos 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 día por medio 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 Letico. No es posible iniciar con exactitud la terapia con Letico usando las guías posológicas recomendadas en pacientes pediátricos con pesos menores a 17 Kg.				

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni el escalamiento subsecuente de la dosis (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Es posible que los pacientes de 2 a 6 años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del intervalo recomendado.

Niños menores de 2 años:

No ha sido estudiado el uso de la Letico como monoterapia en niños menores de 2 años. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la Letico administrada como terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 2 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Letico en niños menores de 2 años.

### **TRASTORNO BIPOLAR**

Adultos (18 años y mayores)

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni el escalamiento subsecuente de la dosis.

Letico se recomienda para uso en los pacientes con trastornos bipolar en riesgo de un futuro episodio depresivo.

Para prevenir la recurrencia de los episodios depresivos se debe observar el siguiente régimen de transición. El régimen de transición involucra el escalamiento de la dosis de Letico a una dosis de mantenimiento de la estabilización durante seis semanas (Ver Tabla 3, más adelante) después de lo cual, si está clínicamente indicado, otros fármacos psicotrópicos y/o antiepilépticos pueden ser discontinuados (Ver 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 Letico en la manía.

**Tabla 3**

Escalamiento de la dosis hasta la dosis de mantenimiento recomendada para adultos (mayores de 18 años de edad) tratados para TRASTORNO BIPOLAR.

Régimen de Tratamiento	Semanas 1 -2	Semanas 3 - 4	Semana 5	Dosis de Estabilización Objetivo (Semana 6) **
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de Letico,	12.5 mg (administración de 25 mg día por	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dividido en dos	100 mg (una vez al día o dividido en dos

por ej.: valproato.	medio)		tomas diarias)	tomas diarias) (máx. dosis diaria de 200 mg)
<p>b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de Letico en pacientes que NO estén tomando inhibidores como el valproato.</p> <p>Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona</p> <p>O con otros inductores de la glucuronidación de Letico (ver interacciones)</p>	50 mg (una vez al día)	100 mg (dividido en dos tomas diarias)	200 mg (dividido en dos tomas diarias)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día si es necesario en la semana 7  (dividida en dos tomas diarias)
<p>c) Monoterapia con Letico o Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de Letico (ver interacciones) Por ejemplo: litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina.</p>	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dividida en dos tomas diarias)	100 mg (una vez al día o dividida en dos tomas diarias)	200 mg (Rango de dosis de 100 – 400 mg)  (una vez al día o dividido en dos tomas diarias)
<p><b>Nota:</b> En los pacientes que toman DAEs de los que no se conozcan actualmente la interacción farmacocinética con la Letico, se debería usar el escalamiento de la dosis recomendada para la Letico con la administración concurrente de valproato.</p>				

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

- a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de Letico (por ejemplo: Valproato).

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de Letico 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.

- b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de Letico 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 Letico (Ver Interacciones).

En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de Letico y NO toman valproato, la dosis inicial de Letico 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 Letico o terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de Letico. Ej.: litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina.

La dosis inicial de Letico en pacientes que estén tomando litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina y no están tomando inductores o inhibidores de la glucuronidación de Letico o están tomando Letico en monoterapia, es de 25 mg una vez al día durante dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día (o dividido en dos tomas diarias) durante 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 de mantenimiento para la estabilización en el Trastorno Bipolar después de la discontinuación de los fármacos psicotrópicos o antiepilépticos concomitantes.

Régimen de Tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de Letico (por ej.: Valproato)	Duplicar la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana. Por ej.: 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 Letico dependiendo de la dosis original.  Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbitona Primidona  O con otros	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg

inductores de la glucuronidación de Letico (Ver Interacciones)			
c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de Letico (Ver Interacciones) (incluyendo litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina)	<p>Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100 – 400 mg)</p>		
<p><b>Nota:</b> En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con Letico, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado con Letico y valproato concurrente.</p>			

\*La dosis puede ser aumentada hasta 400 mg/día, según sea necesario.

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

Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de Letico 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 Letico, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazapina, fenobarbitona, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de Letico (Vea Interacciones).

A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dos de Letico en el transcurso de tres semanas.

- c) Después de la discontinuación de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativas la glucoronidación de Letico (Ver Interacciones); tales como fármacos psicotrópicos o DAEs sin interacción farmacocinética clínica, por ejemplo, litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazapina. 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 Letico en pacientes con Trastorno Bipolar después de la adición de otros medicamentos:

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de Letico 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 dosis diaria de Letico en pacientes con trastorno Bipolar después de la adición de otras medicaciones

Régimen de Tratamiento	Dosis actual de estabilización de Letico (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de Letico por ejemplo, valproato, dependiendo de la dosis original de Letico.	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 Letico, en pacientes que NO estén tomando valproato y dependiendo de la dosis original de Letico.  Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbitona, Primidona.  O con otros inductores de la glucuronidación de Lamotritina (Ver Iteración)	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 Letico (Ver Interacciones)	Mantener la dosis objetivo-alcanzada en el escalamiento de la dosis (200 mg/día) (Rango 100 – 400 mg)			
<b>Nota:</b> En los pacientes que toman DAEs de los que no se conozca actualmente la interacción farmacocinética con la Letico, se debería usar el régimen de tratamiento recomendado para la Letico con la administración concurrente de valproato.				

Discontinuación de la Letico en pacientes con trastorno bipolar:

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

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

**Recomendaciones posológicas generales para pacientes especiales:**

-Mujeres tomando anticonceptivos hormonales:



Iniciando el tratamiento con Letico en pacientes que ya están tomando anticonceptivos hormonales:

Sin embargo, hay evidencia de que los anticonceptivos hormonales aumentan la eliminación de Letico, ningún ajuste de escalamiento de la dosis de Letico debe ser necesario, basándose solamente en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de dosis debe seguir las directrices recomendadas, considerando un hecho que Letico debe ser adicionada a un inhibidor de la glucuronidación de Letico, por ejemplo, valproato; y o de Letico ser adicionado un inhibidor de glucuronidación se Letico, por ejemplo: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, rifampicina y lopinavir/ritonavir, y que la Letico es adicionado en ausencia de valproato, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, rifampicina y lopinavir/ritonavir (tabla 1).

Iniciando el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estaban tomando dosis de mantención de Letico y no estaban tomando sustancias inductoras de la glucuronidación de Letico.

Puede ser necesario aumentar la dosis de mantención de Letico en hasta 2 veces, de acuerdo con la respuesta individual.

Interpretación del uso de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estaban tomando dosis de mantención de Letico y no estaban tomando sustancias inductoras de la glucuronidación de Letico.

Pueden ser necesarios reducir la dosis de mantención de Letico en hasta 50%, de acuerdo con la respuesta individual.

**-Pacientes ancianos (sobre 65 años):** Ningún ajuste de dosis es necesario. La farmacocinética de Letico en este grupo de edad no es diferente significativamente de los adultos no ancianos.

**-Insuficiencia hepática:** Las dosis iniciales de escalamiento y mantención deben ser generalmente reducidas en aprox. 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child-pugh grado B) y en un 75% una insuficiencia hepática grave (child-pugh grado C). las dosis de escalamiento y mantención deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica.

**-Insuficiencia renal:** Se debe tener cautela al administrar Letico a pacientes con insuficiencia renal. En pacientes en estado terminal de insuficiencia renal, las dosis iniciales de Letico deben ser basadas en el régimen de DAEs de pacientes, dosis de mantención reducidas pueden ser eficaces para pacientes con insuficiencia renal significativa.

### **SOBREDOSIS.**

Signos y señales: fue descrita la ingestión aguda de dosis de hasta 10 a 20 veces a la dosis terapéutica máxima. La sobredosis resulto en síntomas que incluyen somnolencia, ataxia, inconsciencia y coma.

Tratamiento: en el caso de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado para recibir tratamiento sintomático y de soporte apropiado. Se indica, lavado gástrico.

***CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.***

Guardar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) y protegido de la humedad, en su envase original y en un lugar seguro.

***PRESENTACIÓN.***

Estuche con X Comprimidos de Letico 100 mg