



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LAMOTRIGINA DE LIBERACION PROLONGADA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos.
Código ATC: N03AX09

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que la Lamotrigina es un bloqueador de los canales de sodio voltaje-dependiente, inhibiendo la descarga repetitiva sostenida de las neuronas y de esta forma la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato, el cual juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La velocidad de disolución de Lamotrigina de la tableta XR es controlada en un periodo de aproximadamente 12 - 15 horas.

En voluntarios sanos que no reciben otros medicamentos y se les administra Lamotrigina XR una vez al día, la exposición sistémica a la Lamotrigina se incrementó en proporción directa a la dosis administrada en el rango de 50 a 200 mg. A dosis entre 25 y 50 mg, el incremento fue inferior a la proporcionalidad de la dosis, con un incremento del doble de la dosis que genera un incremento de aproximadamente 1.6 veces en la exposición sistémica.

En un estudio entrecruzado, en 44 sujetos con epilepsia que recibían AED concomitantes, la farmacocinética en el estado de equilibrio de Lamotrigina fue comparada después de la administración de Lamotrigina XR (LXR) una vez al día con la de Lamotrigina liberación convencional (LR) administrada dos veces al día. En este estudio, la mediana del tiempo para alcanzar el pico de la concentración (T_{máx}) después de la administración de Lamotrigina LXR fue de 4 a 6 horas, en pacientes que tomaban concomitantemente carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o primidona; 9 a 11 horas en pacientes que tomaban valproato, y 6 a 10 horas en pacientes que tomaban AED diferentes a la carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, o valproato.

El estado de equilibrio en la gama de concentraciones de Lamotrigina XR fue equivalente a, o mayor a los de Lamotrigina LR, dependiendo de los AED





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

concomitantes. Una reducción en el pico de concentración sérica de Lamotrigina ($C_{m\acute{a}x}$) fue observada para Lamotrigina XR en comparación con Lamotrigina LR, lo que produjo una disminución en la fluctuación de pico a valle en las concentraciones de Lamotrigina sérica. El grado de fluctuación fue reducido en un 17% en pacientes que tomaban AED que inducían la glucuronidación de la Lamotrigina, 34% en pacientes que tomaban valproato y 37% en pacientes que tomaban AED diferentes a carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona, o valproato. Los regímenes de Lamotrigina XR y Lamotrigina LR fueron equivalentes con respecto al área bajo a la curva (ABC) en pacientes que recibían AED diferentes a aquellos que inducen la glucuronidación de Lamotrigina. La biodisponibilidad relativa de Lamotrigina XR fue de aproximadamente 21% más baja que la de Lamotrigina LR en sujetos que recibían AED inductores de enzimas.

Los siguientes datos muestran la Biodisponibilidad de Lamotrigina XR en el estado de equilibrio con relación a Lamotrigina LR, en dosis diarias equivalentes (proporción de XR a LR con un intervalo de confianza, IC, al 90%) (*).

AED Concomitante	ABC (0-24ss)	$C_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{i}n}$
AED que inducen de manera significativa la glucuronidación de Lamotrigina	0.79 (0.69,0.90)	0.71 (0.61,0.82)	0.99 (0.89,1.09)
Valproato	0.94 (0.81, 1.08)	0.88 (0.75, 1.03)	0.99 (0.88, 1.10)
AEDs diferentes a los anteriores	1.00 (0.88, 1.14)	0.89 (0.78, 1.03)	1.14 (1.03, 1.25)

(*) la bioequivalencia fue concluida si el IC estaba dentro del rango de 0.8 a 1.25

Distribución

El enlace con proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%; no es probable que el desplazamiento de las proteínas plasmáticas provoque toxicidad.

El volumen de distribución es de 0.92 a 1.22 l/kg.

Metabolismo

Las UDP-glucuronil transferasas han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de la Lamotrigina.

La Lamotrigina induce su propio metabolismo en un grado modesto, dependiendo de la dosis. Sin embargo, no hay evidencia de que la Lamotrigina afecte la farmacocinética de otros AED y los datos sugieren que no es probable que se produzcan interacciones entre la Lamotrigina y los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Eliminación

Los datos sobre la eliminación fueron generados usando la formulación de Lamotrigina LR. La depuración promedio en el estado de equilibrio, en voluntarios adultos, es 39 +/- 14 ml/min. La depuración de Lamotrigina es principalmente metabólica con la subsiguiente eliminación del material glucurónido-conjugado en orine. Menos del 10% es excretado sin cambio en la orina. Solo alrededor del 2% del material relacionado con el fármaco es excretado en heces. La depuración y la vida media son independientes de la dosis. La vida media de eliminación promedio, en adultos sanos, es de 24 a 35 horas. En un estudio de sujetos con Síndrome de Gilbert, la depuración aparente promedio fue reducida en 32% en comparación con los controles normales, pero los valores están dentro del rango de la población general.

La vida media de la Lamotrigina es grandemente afectada por la medicación concomitante. La vida media es reducida a aproximadamente 14 horas cuando se administra con fármacos inductores de la glucuronidación tales como la carbamazepina y la fenitoina, y es incrementada a un promedio de aproximadamente 70 horas, cuando se administra concomitantemente solo con valproato.

Ya que la vida media de la Lamotrigina después de la administración de dosis únicas de Lamotrigina LR es comparable a la observada después de la administración de Lamotrigina XR, se esperarían cambios similares en la vida media de la Lamotrigina para Lamotrigina XR.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Adultos mayores

Los resultados del análisis de la farmacocinética de una población, incluyendo tanto pacientes jóvenes como pacientes mayores con epilepsia, reclutados en el mismo estudio, indicaron que la depuración de Lamotrigina no cambió a un grado clínicamente relevante. Después de dosis únicas de Lamotrigina LR, la depuración aparente disminuyó en un 12% desde 35 ml/min a una edad de 20 hasta 31 ml/min a los 70 años. La disminución después de 48 semanas de tratamiento fue del 10% desde 41 a 37 ml/min entre los grupos de adultos jóvenes y adultos mayores. Además, la farmacocinética de la Lamotrigina fue estudiada en 12 sujetos mayores sanos después de una dosis única de 150 mg de Lamotrigina LR. La depuración promedio en los adultos mayores (0,39 ml/min/kg) cae dentro del rango de los valores de depuración promedio (0,31 a 0,65 ml/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no mayores después de dosis únicas de 30 a 450 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

A 12 voluntarios con insuficiencia renal crónica, y a otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis se les administró una dosis única de 100 mg de Lamotrigina LR. La CL/F promedio fue 0,42 ml/min/kg (insuficiencia renal crónica); 0,33 ml/min/kg (entre las sesiones de hemodiálisis) y 1,57 ml/min/kg (durante la hemodiálisis) en comparación con 0,58 ml/min/kg en voluntarios sanos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La vida media promedio en plasma fue de 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 57,4 horas (entre las sesiones de hemodiálisis) y 13,0 horas (durante la hemodiálisis), en comparación con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio, aproximadamente 20% (rango = 5,6 a 35,1) de la cantidad de Lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminada durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis. Para esta población de pacientes, las dosis iniciales de Lamotrigina XR se deben basar en el régimen de AED del paciente; las dosis de mantenimiento reducidas pueden ser efectivas en pacientes con disfunción renal significativa.

Pacientes con disfunción hepática

Un estudio de la farmacocinética de una sola dosis de Lamotrigina LR fue realizado en 24 sujetos con varios grados de disfunción hepática y 12 sujetos sanos como control. La mediana de la depuración aparente de Lamotrigina fue 0,31; 0,24 o 0,10 ml/min/kg en pacientes con disfunción hepática Grado A, B, o C (Clasificación Child-Pugh) respectivamente, en comparación con 0,34 ml/min/kg en los controles sanos. Las dosis iniciales, de escalamiento y de mantenimiento deben ser generalmente reducidas en aproximadamente 50%, en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Grado B) y 75% en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Grado C). Las dosis de escalamiento y mantenimiento deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Estudios de toxicología reproductiva con Lamotrigina, en animales, a dosis que excedían la posología terapéutica para humanos no mostró efectos teratogénicos. Sin embargo, como Lamotrigina es un inhibidor débil del dihidrofolato reductasa, existe un riesgo teórico de malformaciones fetales en humanos, cuando la madre es tratada con un inhibidor del folato durante el embarazo.

Los resultados de un amplio rango de pruebas de mutagenicidad indican que la Lamotrigina no presenta un riesgo genético para el hombre.

La Lamotrigina no fue carcinogénica en los estudios de largo plazo, en rata y ratón.

4. INDICACIONES

Terapia complementaria en el tratamiento de epilepsia, en convulsiones parciales y crisis tónicas-clónicas primarias generalizadas.

En la conversión a monoterapia en pacientes con crisis parciales quienes están recibiendo tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Terapia complementaria en el tratamiento de epilepsia, en convulsiones parciales y crisis tónicas-clónicas primarias generalizadas.





Tabla 1. Régimen de tratamiento recomendado para niños mayores de 13 años y adultos

Régimen de Tratamiento		Semanas 1 -2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia complementaria con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (administrando 2 5 mg en días alternados)	25 mg (una vez al día)	150 – 250 mg (una vez al día) Para alcanzar el mantenimiento, las dosis se pueden incrementar en 50mg por semana
Terapia comple- mentaria sin valproato	Este régimen de dosis deber ser usado con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>).	50 mg (una vez al día)	100 mg (una vez al día)	400 – 600 mg (una vez al día) Para alcanzar el mantenimiento, las dosis se pueden incrementar en 100 mg por semana
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiban o induzcan de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	200 – 400 mg (una vez al día) Para alcanzar el mantenimiento, las dosis se pueden incrementar en 50 mg por semana
En pacientes que toman AED, para los que actualmente se desconozca la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para <i>LAMICTAL XR</i> con valproato concurrente.				

La meta del régimen de transición es efectuar la conversión a monoterapia con Lamotrigina XR bajo condiciones que aseguren un control adecuado de las crisis, al mismo tiempo que se disminuya el riesgo de exantema serio asociado con la titulación rápida de Lamotrigina XR.

El rango recomendado de la dosis de mantenimiento de Lamotrigina XR como monoterapia es de 250 a 300 mg administrada una vez al día.

Conversión desde inductores de la glucuronidación de Lamotrigina en pacientes que NO estén tomando inhibidores como valproato, a monoterapia con Lamotrigina XR. Este régimen posológico debe utilizarse con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y otros fármacos que se sabe que inducen la glucuronidación de la Lamotrigina. Después de alcanzar una dosis de 500 mg/día de Lamotrigina XR utilizando los lineamientos de la Tabla 1, el AED inductor de enzimas concomitante debe suspenderse mediante decrementos de 20% cada semana por un periodo de 4 semanas. Dos semanas después de terminar la suspensión del EIAED, puede disminuirse la dosis de Lamotrigina XR no más rápido de 100 mg/día cada semana, hasta lograr el rango de dosis de mantenimiento de la monoterapia de 250 a 300 mg/día.





Conversión de AED que no inducen ni inhiben significativamente la glucuronidación de la Lamotrigina a monoterapia con Lamotrigina XR. Este régimen de dosis debe utilizarse con AED distintos a la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona o valproato. Después de alcanzar una dosis de 250 a 300 mg/día de Lamotrigina XR utilizando los lineamientos de la Tabla 1, el AED concomitante debe suspenderse mediante decrementos de 20% cada semana por un periodo de 4 semanas. No se necesita otro ajuste a la dosis de la monoterapia de Lamotrigina XR más que el indicado por la respuesta clínica.

Conversión de inhibidores de la glucuronidación de la Lamotrigina, por ejemplo, valproato, a monoterapia con Lamotrigina XR. El régimen de conversión involucra tres pasos que se detallan en la Tabla 2.

	LAMICTAL XR	VALPROATO
Paso 1	Alcanzar dosis de 150 mg/día de acuerdo con los lineamientos de la Tabla 1 y mantener hasta que Valproato haya disminuido a 500 mg/día por 1 semana	Una vez alcanzada la dosis de 150 mg/día de Lamotrigina, disminuir Valproato a 500 mg/día con disminuciones no mayores a 500 mg/día por semana y entonces mantener la dosis de 500 mg/día durante 1 semana
Paso 2	Aumentar a 200 mg/día	Disminuir simultáneamente a 250 mg/día y mantener durante 1 semana
Paso 3	Aumentar a 250 o 300 mg/día	Suspender

5.3. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.4. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

No se requiere ajuste del programa de dosificación recomendado. La farmacocinética de Lamotrigina en este grupo de edad no difiere significativamente de la población de adultos menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Al inicio, las dosis de escalamiento y mantenimiento deben ser generalmente reducidas en aproximadamente un 50% en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh grado B) y en un 75% en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh grado C). Las dosis de escalamiento y mantenimiento deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica.





Pacientes con insuficiencia renal

Se debe tener cuidado cuando se administra Lamotrigina XR a pacientes con fallo renal. Para pacientes con fallo renal en etapa terminal, las dosis iniciales de Lamotrigina XR deberán estar basadas en el régimen de AED del paciente; dosis de mantenimiento reducidas pueden ser efectivas en pacientes con disfunción renal significativa.

Niños de 12 años y menores

Lamotrigina XR tabletas no han sido estudiadas en niños con edad de 12 años o menores.

5.5. Modo de empleo o forma de administración

Lamotrigina de liberación prolongada debe tragarse completa, no debe ser masticado, machacado ni dividido.

Si una dosis calculada de Lamotrigina (por ejemplo: para uso en pacientes con disfunción renal) no puede ser dividida en múltiples tabletas de Lamotrigina de liberación prolongada de menor concentración, la dosis a administrar debe ser igual a la contracción menor más próxima de las tabletas enteras.

Reinicio de la Terapia

Quienes prescriben deberán evaluar la necesidad de escalar hasta la dosis de mantenimiento cuando se reinicie el uso de Lamotrigina de liberación prolongada en pacientes que hayan descontinuado Lamotrigina por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y con exceder el escalamiento recomendado de dosis de Lamotrigina. Mientras mayor sea el intervalo de tiempo desde la dosis anterior, mayor consideración deberá tenerse para el escalamiento hasta llegar a la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo de discontinuación de Lamotrigina de liberación prolongada exceda cinco vidas medias, Lamotrigina de liberación prolongada deberá, generalmente, escalarse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar Lamotrigina de liberación prolongada en pacientes que lo hayan suspendido debido a exantema asociado al tratamiento previo con Lamotrigina, a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

Cuando los fármacos antiepilépticos (AED) concomitantes son retirados u otros AED son adicionados a los regímenes de tratamiento que contengan Lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pudiera tener sobre la farmacocinética de Lamotrigina.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).





Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: DRESS / Síndrome de hipersensibilidad* (incluyendo síntomas tales como, fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades hematológicas, y hepáticas y renales), hipogammaglobulinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema.

Raras: Síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.

Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Pesadillas, tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio, temblor.

Raros Meningitis aséptica (vea Advertencias y Precauciones).

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito.

Trastornos hepatobiliares

Muy raro: Pruebas de la función hepática incrementadas, disfunción hepática, insuficiencia hepática.

La disfunción hepática usualmente se presenta asociada con reacciones de hipersensibilidad, pero casos aislados han sido reportados sin signos manifiestos de hipersensibilidad.





Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: Artralgia.

Muy raras: Reacciones similares al lupus.

Trastornos Urinarios y Renales

Muy raros: Nefritis tubulointerstitial**

*El exantema también se ha reportado como parte del este síndrome que muestra un gran espectro de severidad clínica y puede, rara vez, conducir a la coagulación intravascular diseminada (CID) y a insuficiencia de órganos múltiples. Cabe hacer notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo: fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes, aunque el exantema no sea evidente. Si tales signos y síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente, y el tratamiento con Lamotrigina XR debe ser suspendido si una etiología alternativa no puede ser establecida.

**Puede ocurrir asociado con uveítis

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos."

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones que involucran fármacos antiepilépticos (AED)

El Valproato inhibe la glucuronidación, reduce el metabolismo e incrementa al doble el valor medio de la vida media de la Lamotrigina. Algunos AED (como fenitoina, carbamazepina, fenobarbitona y primidona), inducen las enzimas responsables del metabolismo del citocromo P450, también inducen las UGT y, por consiguiente, favorecen el metabolismo de la Lamotrigina.

Se han recibido reportes de eventos del sistema nervioso central incluyendo mareo, ataxia, diplopía, visión borrosa y náusea en pacientes que toman carbamazepina después de la introducción de Lamotrigina LR. Estos eventos usualmente se resuelven cuando la dosis de carbamazepina es reducida. Un efecto similar fue observado durante un estudio de Lamotrigina LR y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero la reducción de la dosis no fue investigada.

La administración de dosis orales múltiples de bupropion con Lamotrigina administrada en dosis única a 12 sujetos, pueden producir un ligero incremento en el AUC del glucurónico de Lamotrigina.

La olanzapina puede producir una reducción en el área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Lamotrigina en un porcentaje menor del 24%.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La administración de risperidona con Lamotrigina puede provocar somnolencia en comparación a cuando se administra solo risperidona o solo Lamotrigina.

Con la administración conjunta de aripiprazol y Lamotrigina se observó una disminución media en la $C_{máx}$ y en la AUC de Lamotrigina de aproximadamente un 10%. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

Los estudios in vitro indican que la formación del principal metabolito de Lamotrigina, el 2-N-glucuronido, se vio mínimamente inhibida por la incubación conjunta con amitriptilina, bupropion, clonazepan, haloperidol o lorazepam. Los resultados de las pruebas in vitro también sugieren que el metabolismo de Lamotrigina es poco probable que se vea inhibido por clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

Los datos del metabolismo de bufuralol en microsomas hepáticos humanos, sugieren que Lamotrigina no reduciría el aclaramiento de fármacos metabolizados predominantemente por el CYP2D6.

El estado de equilibrio a través de las concentraciones de Lamotrigina en plasma no fue afectado por la administración concomitante de pregabalina (200 mg 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre Lamotrigina y pregabalina.

En un análisis agrupado de datos de tres estudios clínicos controlados con placebo que investigan perampanel como terapia adjunta en pacientes con convulsiones de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis de perampanel más alta evaluada (12 mg/día) incrementó la depuración de Lamotrigina en menos del 10%. Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque se han reportado cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos, los estudios con grupo de control no obtuvieron ninguna evidencia de que la Lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que la Lamotrigina no desplaza otros fármacos antiepilépticos de sus sitios de enlace con proteínas.

Efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la farmacocinética de Lamotrigina. En un estudio con 16 voluntarios femeninos, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora oral anticonceptiva combinada causó un incremento de aproximadamente el doble en la depuración de Lamotrigina oral, resultando en una reducción promedio del 52% y 39% del ABC y la $C_{máx}$ de Lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones de Lamotrigina en suero se incrementaron gradualmente en el transcurso de la semana sin medicación hormonal (es decir: la semana "sin píldora"), con concentraciones antes de la dosis, al final de la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

semana sin medicación hormonal, en promedio, de aproximadamente dos veces más altas que durante el tratamiento concomitante.

Efecto de Lamotrigina en la farmacocinética de anticonceptivos hormonales. En un estudio con 16 voluntarios femeninos, una dosis en el estado de equilibrio de 300 mg de Lamotrigina LR no tuvo efecto en la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora oral anticonceptiva combinada. Un modesto incremento en la depuración oral del componente levonorgestrel fue observado, resultando en una reducción promedio de 19% y 12% del ABC y de la $C_{máx}$ de levonorgestrel, respectivamente. La medición de la FSH, LH séricas y estradiol durante el estudio indicó cierta pérdida de la supresión de la actividad hormonal de los ovarios en algunas mujeres, aunque la medición de la progesterona sérica indicó que no había evidencia hormonal de la ovulación en ninguno de los 16 sujetos. El impacto del modesto incremento en la depuración de levonorgestrel, y los cambios en las FSH y LH séricas, sobre la actividad ovulatoria se desconoce. El efecto de dosis de Lamotrigina diferentes de 300 mg/día no han sido estudiados, y estudios con otras preparaciones hormonales femenina no se han realizado.

La rifampicina incrementó la depuración de Lamotrigina y disminuyó la vida media de Lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para Lamotrigina XR e inductores concurrentes de la glucuronidación.

Lopinavir/ritonavir redujo a aproximadamente la mitad las concentraciones en plasma de Lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, debe usarse el régimen de tratamiento recomendado para Lamotrigina XR e inductores concurrentes de la glucuronidación.

Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la $C_{máx}$ de la Lamotrigina (dosis única de 100 mg) en promedio en 32% y 6%, respectivamente.

La coadministración de Lamotrigina con medicamentos que se excreta por vía renal y que son sustratos de TOC 2 (por ejemplo, metformina, gabapentina y varenicina), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Aunque la significancia clínica de estos no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se coadministren estos medicamentos.

Las uridinas 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGT) han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de la Lamotrigina. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar la depuración aparente de Lamotrigina. Los inductores potentes o moderados de la enzima 3A4





(CYP3A4) del citocromo P450, que también se sabe que inducen las UGT, pueden aumentar el metabolismo de Lamotrigina.

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de Lamotrigina son los siguientes:

- Fármacos que inhiben de manera significativa la glucuronidación de la Lamotrigina: Valproato
- Fármacos que inducen de manera significativa la glucuronidación de la Lamotrigina: Carbamazepina, Fenitoina, Primidona, Fenobarbitona, Rifampicina, Lopinavir/ritonavir, Atazanavir/ritonavir*, Combinación de etinilestradiol/ levonorgestrel**
- Fármacos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de la Lamotrigina: Litio, Bupropion, Olanzapina, Oxcarbazepina, Felbamato, Gabapentina, Levetiracetam, Pregabalina, Topiramato, Zonisamida, Aripiprazole, Lacosamida, Perampanel.

No hay evidencia de que la Lamotrigina cause la inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas del citocromo P450. La Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto e improbable que tenga consecuencias clínicas significativas.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se ha reportado que Lamotrigina interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se recomienda la titulación gradual de la dosis.
Información científica reciente sugiere un riesgo aumentado de hendidura palatina o labio leporino asociado al uso de Lamotrigina durante etapas tempranas de gestación.

Exantema

Ha sido notificado la aparición de Rash como parte de un Síndrome de hipersensibilidad asociado con fiebre linfadenopatía, edema facial, alteraciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia) y alteraciones hepáticas que puede inducir raramente a coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) e insuficiencia multiorgánica, por lo que se recomienda el control periódico de los parámetros hematológicos y pruebas de función hepática.





La dosis de mantenimiento de Lamotrigina necesita ser aumentada o disminuida en la mayoría de los casos cuando se inicia o se interrumpe el uso de anticonvulsivos orales.

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente se han presentado en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamotrigina. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización e interrupción de la Lamotrigina. 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 Lamotrigina LR la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 en 500 pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue reportada como SSJ (1 en 1000).

El riesgo de exantema serio en niños es mayor que en adultos. Lamotrigina XR tabletas no ha sido estudiado en niños de 12 años o menores, y por lo tanto no es recomendado su uso en esta población.

Además, el riesgo general de exantema parece estar fuertemente asociado con:

- Dosis iniciales altas de Lamotrigina o que exceden el escalamiento de dosis recomendado para el tratamiento con Lamotrigina.
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de alergias o exantemas a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después del tratamiento con Lamotrigina fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y se les debe retirar el Lamotrigina XR de inmediato, a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar Lamotrigina XR en pacientes que lo interrumpieron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamotrigina, a menos que el beneficio potencial claramente supere al riesgo.

También se ha reportado exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); a también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas, y hepáticas y renales y meningitis aséptica. 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Cabe hacer notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo: fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes, aunque el exantema no sea evidente. Si tales signos y síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado de inmediato y se debe suspender el Lamotrigina XR si no puede establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, **la meningitis aséptica** fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a Lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de Lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con Lamotrigina.

Como ocurre con otros fármacos antiepilépticos, la suspensión brusca de Lamotrigina puede dar lugar a la aparición de crisis convulsivas por un efecto rebote. La dosis de Lamotrigina se deberá reducir de forma gradual durante un periodo de 2 semanas a menos que, por motivos de seguridad, como la aparición de erupción cutánea, se requiera una retirada brusca de la misma.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH): Se han notificado casos de LHH en pacientes que están tomando Lamotrigina. El LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, los síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.

Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa 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 (Frecuencia de tendencias suicidas).

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),





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamotrigina.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un metaanálisis 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.

Anticonceptivos hormonales: Efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamotrigina XR: Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de Lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de Lamotrigina (ver Interacciones). Luego del ajuste, serán necesarias, en la mayoría de los casos, dosis de mantenimiento de Lamotrigina XR más altas (hasta del doble) 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 incluya una semana de suspensión del medicamento (por ejemplo: "semana libre de la píldora"), se presentarán incrementos transitorios graduales en los niveles de Lamotrigina durante la semana sin anticonceptivo hormonal. Estos incrementos serán mayores cuando se realice el aumento en la dosis de Lamotrigina XR en los días previos o durante la semana sin anticonceptivo hormonal.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Lamotrigina XR y ajustes de la dosis de Lamotrigina XR serán necesarios en la mayoría de los casos.

Otros anticonceptivos orales y tratamientos con terapia de remplazo hormonal (TRH) no han sido estudiados, aunque podrían afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la Lamotrigina.

Efecto de Lamotrigina XR sobre la eficacia de anticonceptivos hormonales: Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando Lamotrigina LR y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) son administrados en combinación, hay un incremento modesto en la depuración de levonorgestrel y cambios en las FSH y LH séricas (ver Interacciones). El impacto de estos cambios sobre la actividad ovulatoria se desconoce. Sin embargo, la posibilidad





de que estos cambios resulten en la disminución de la eficacia anticonceptiva en algunos pacientes que estén tomando preparaciones hormonales con Lamotrigina XR no puede ser excluida. Por lo tanto, los pacientes que estén tomando Lamotrigina XR deben ser instruidos para que reporten inmediatamente cualquier cambio en su patrón menstrual, es decir, sangrado intercurrente.

Efecto de la Lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (TCO 2). La Lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (ver Interacciones). Esto puede ocasionar un incremento en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la coadministración de Lamotrigina XR con sustratos del TCO 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa: Lamotrigina es un inhibidor débil del dihidrofolato reductasa, por lo que existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia de largo plazo. Sin embargo, durante la administración prolongada en humanos, Lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, el volumen corpuscular promedio, las concentraciones de folato en suero o en eritrocitos hasta por 1 un año, ni concentración de folato en eritrocitos hasta por 5 años.

Insuficiencia renal: En estudios de dosis únicas en sujetos con insuficiencia renal terminal, las concentraciones de Lamotrigina en plasma no fueron significativamente alteradas. Sin embargo, la acumulación del metabolito glucurónido es de esperarse; debe, por lo tanto, tenerse cuidado con el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes que toman otras preparaciones que contienen Lamotrigina. Las tabletas de Lamotrigina XR no debe ser administrado a pacientes que estén siendo tratados con cualquier otra preparación que contenga Lamotrigina sin antes consultar a un médico.

ECG de patrón Brugada: Se observó una asociación de frecuencia muy rara con el ECG de patrón Brugada, aunque no se ha establecido una relación causal. Por lo tanto, se debe prestar especial atención antes de usar Lamotrigina XR en pacientes con síndrome de Brugada.

Existen reportes en la literatura médica acerca de que convulsiones severas, incluyendo estatus epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de órganos múltiples y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Se han presentado casos similares en asociación con el uso de Lamotrigina.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

La administración de Lamotrigina no disminuyó la fertilidad en los estudios de reproducción animal.

No hay experiencia del efecto de Lamotrigina en la fertilidad humana.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de la Lamotrigina sobre la coordinación vasomotora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no fue diferente al del placebo. En los estudios clínicos con Lamotrigina LR, se han reportado eventos adversos de carácter neurológico, tales como mareo y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben observar como la terapia con Lamotrigina XR les afecta antes de conducir u operar una máquina.

Debido a que existan variaciones en la respuesta hacia todos los fármacos antiepilépticos, los pacientes deben consultar a su médico con relación a situaciones específicas de manejo de vehículos y epilepsia.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Pacientes con miopatías.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La ingestión aguda de dosis con un exceso de 10 a 20 veces la dosis terapéutica máxima de Lamotrigina IR ha sido reportada, incluyendo casos fatales. La sobredosis ha resultado en síntomas incluyendo nistagmos, ataxia, disminución de la consciencia, convulsiones tipo gran mal y coma. También se ha observado aumento del segmento QRS (retraso en la conducción intraventricular) en pacientes con sobredosis.

10.2. Tratamiento

En el evento de una sobredosis, se debe hospitalizar al paciente y administrar la terapia de apoyo adecuada, como está clínicamente indicado o recomendado por los centros nacionales de toxicología, donde estén disponibles





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

