



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>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LAMOTRIGINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos.

Código ATC: N03AX09.

3.1. Farmacodinamia

Lamotrigina es un bloqueante dependiente de uso y voltaje de los canales de sodio voltaje dependientes. Inhibe la descarga repetitiva sostenida de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (el neurotransmisor que juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas). Es probable que estos efectos contribuyan a las propiedades anticonvulsionantes de lamotrigina.

El mecanismo por el que lamotrigina ejerce su acción terapéutica en el trastorno bipolar no se ha establecido, aunque la interacción con los canales de sodio voltaje dependientes es probable que sea importante.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Lamotrigina se absorbe completa y rápidamente en el intestino sin efecto significativo de metabolismo de primer paso. El pico de concentración plasmática se produce aproximadamente 2,5 horas tras la administración oral del fármaco. El tiempo hasta conseguir la concentración máxima se retrasa ligeramente después de ingerir alimentos, aunque la extensión de la absorción no se ve afectada. Existe una considerable variación interindividual en las concentraciones máximas en estado de equilibrio estacionario, pero dentro del mismo individuo las concentraciones raramente varían.

Distribución

La unión de lamotrigina a proteínas plasmáticas es de alrededor del 55%; es muy poco probable que el desplazamiento de las proteínas plasmáticas diera lugar a toxicidad.

El volumen de distribución es 0,92 a 1,22 L/kg.

Biotransformación

Las UDP-glucuronil transferasas han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina. Lamotrigina induce su propio metabolismo de forma modesta y dosis dependiente. Sin embargo, no existe evidencia de que lamotrigina afecte a la farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos y los





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>

datos sugieren que las interacciones entre lamotrigina y fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P-450 son poco probables.

Eliminación

El aclaramiento plasmático aparente en sujetos sanos es de 30 mL/min. El aclaramiento de lamotrigina es primariamente metabólico con eliminación posterior del glucurónido conjugado en orina. Menos del 10% se excreta inalterado en orina. El 2% se excreta en heces. El aclaramiento y la vida media son independientes de la dosis. La vida media plasmática aparente en sujetos sanos es de aproximadamente 33 horas (intervalo de 14 a 103 horas). En un estudio de sujetos con el Síndrome de Gilbert, el aclaramiento medio aparente se redujo en un 32% comparado con los controles normales, aunque los valores estaban dentro del rango para la población general.

La vida media de eliminación de la lamotrigina se ve ampliamente afectada por la medicación concomitante. La vida media se redujo aproximadamente a 14 horas cuando se administró con fármacos inductores de la glucuronidación tales como carbamazepina y fenitoína y se incrementa a una media de 70 horas aproximadamente cuando se administra juntamente con valproato solo.

Linealidad

La farmacocinética de lamotrigina es lineal hasta 450 mg, la dosis única más alta probada.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad a repetidas dosis, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan riesgos especiales para los seres humanos.

En estudios de toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo, en roedores y conejos, no se han observado efectos teratogénicos, aparte de una reducción del peso corporal y retraso en la osificación del feto, a dosis menores o similares a las esperadas dosis clínicas del fármaco. Debido a que no se pueden realizar estudios en animales a dosis superiores, por la toxicidad materna, no se ha determinado el posible efecto teratogénico de lamotrigina a dosis superiores a las dosis clínicas.

En ratas se ha observado un incremento en la mortalidad fetal y posnatal cuando se ha administrado lamotrigina en etapas tardías de la gestación y periodo posnatal inicial. Se observó reducción de ácido fólico en fetos. La deficiencia de ácido fólico está relacionada con un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas en animales y en seres humanos.

En ratas jóvenes se observó un efecto sobre el aprendizaje en la prueba del laberinto de Biel, un ligero retraso en la separación balanoprepucial y permeabilidad vaginal y una disminución del aumento de peso corporal posnatal en animales F1, cuando su exposición al fármaco fue de dos veces superior a la exposición terapéutica en adultos humanos.

Lamotrigina causa inhibición dependiente de la dosis de la corriente del canal hERG en las células embrionarias del riñón humano. La IC50 estuvo nueve veces por encima de la máxima concentración terapéutica libre.





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>

4. INDICACIONES

Forma farmacéutica comprimidos

Adultos y niños mayores de 12 años

Anticonvulsivante, como tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales o generalizadas (Convulsiones tónico-clónicas) en pacientes refractarios a antiepilépticos convencionales. Como monoterapia en el tratamiento de la epilepsia tónico-clónica parcial y/o generalizada de reciente aparición en pacientes mayores de 12 años.

Adultos

Prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Forma farmacéutica tabletas dispersables

Niños mayores de 2 años a 12 años

Tratamiento combinado en crisis parciales o generalizadas (convulsiones tónico-clónicas) en pacientes refractarios al tratamiento con antiepilépticos convencionales. Tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas asociadas al síndrome de Lennox-Gasstaut.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de episodios depresivos con trastorno bipolar
100 mg a 200 mg/día.

Adultos y niños mayores de 12 años

Anticonvulsivante, como tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales o generalizadas (Convulsiones tónico-clónicas) en pacientes refractarios a antiepilépticos convencionales. Como monoterapia en el tratamiento de la epilepsia tónico-clónica parcial y/o generalizada de reciente aparición en pacientes mayores de 12 años.

Dosis Inicial: 25 mg al día por dos semanas luego 50 mg/día por 2 semanas, incrementos de 50 mg/día cada 1 - 2 semanas hasta alcanzar la respuesta terapéutica. Dosis de mantenimiento: 100 a 200 mg/día. Cada 24 horas o cada 12 horas (una o dos veces al día).

Dosis máxima: 500 mg/día.





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>

Niños y adolescentes entre 2 y 12 años

Pauta de tratamiento recomendada en epilepsia (dosis diaria total en mg/kg peso corporal/día)

Monoterapia en crisis de ausencia típica

Semana 1 – 2: 0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas).

Semana 3 – 4: 0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas).

Dosis de mantenimiento: 1 - 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas)

Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.

Terapia complementaria con valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina)

Esta pauta posológica debe utilizarse con valproato a pesar del uso concomitante con otros medicamentos

Semana 1 – 2: 0,15 mg/kg/día (una vez al día).

Semana 3 – 4: 0,3 mg/kg/día (una vez al día).

Dosis de mantenimiento: 1 - 5 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas)

Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,3 mg/kg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.

Terapia complementaria sin valproato y con inductores de la glucuronidación de lamotrigina

Esta pauta posológica debe utilizarse sin valproato, pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir

Semana 1 – 2: 0,6 mg/kg/día (divididos cada 12 horas).

Semana 3 – 4: 1,2 mg/kg/día (divididos cada 12 horas).

Dosis de mantenimiento: 5 - 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas)

Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 1,2 mg/kg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 400 mg/día.

Terapia complementaria sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina

Esta pauta posológica debe utilizarse con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la glucuronidación de lamotrigina de manera significativa

Semana 1 – 2: 0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas).

Semana 3 – 4: 0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas).

Dosis de mantenimiento: 1 - 10 mg/kg/día (una vez al día o divididos cada 12 horas)

Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo





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>

de 0,6 mg/kg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.

En pacientes que toman fármacos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución al administrar lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal terminal, la dosis inicial de lamotrigina debe ajustarse en base a lo indicado en las recomendaciones posológicas, teniendo en consideración la medicación concomitante que esté tomando el paciente; puede ser eficaz reducir las dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal significativa.

Insuficiencia hepática

Las dosis iniciales, escalonada y de mantenimiento deberán generalmente reducirse en aproximadamente un 50% en pacientes con insuficiencia hepática de grado B de la clasificación Child-Pugh y 75% en pacientes con insuficiencia hepática de grado C de la clasificación Child-Pugh. La dosis escalonada y de mantenimiento deberán ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere modificar la posología con respecto a la pauta recomendada. La farmacocinética de lamotrigina en este grupo de edad no varía significativamente con relación a la población adulta no anciana.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No existe información suficiente sobre el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años.

Mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales

Se ha demostrado que la administración de una combinación de etinilestradiol-levonorgestrel (30 μ g - 150 μ g) produce un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble, lo que da lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina. Después de realizar la escalada de dosis, puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta el doble) para conseguir una respuesta terapéutica óptima. Durante la semana libre de tratamiento con la píldora, se han observado aumentos de los niveles de lamotrigina de hasta el doble. Los efectos adversos relacionados con la dosis no pueden ser excluidos. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre del anticonceptivo





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>

(por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Las tabletas dispersables de lamotrigina se pueden masticar, disolver en agua (al menos la suficiente para cubrir el comprimido) o deglutir con una pequeña cantidad de agua.

Las tabletas de lamotrigina se pueden tomar con una pequeña cantidad de agua.

Si la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo, para el tratamiento de epilepsia en niños o en pacientes con insuficiencia hepática) no equivale a comprimidos enteros, la dosis que se debe administrar es la correspondiente al número más bajo de comprimidos enteros.

Cuando se reinicie la terapia con lamotrigina en pacientes que hayan suspendido el tratamiento por cualquier motivo, el médico debe valorar la necesidad de realizar una titulación gradual de dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, debido a que el riesgo de que se produzca una erupción cutánea grave está relacionado con la administración de dosis iniciales elevadas y con la realización de escaladas de dosis superiores a las recomendadas para lamotrigina. Cuanto mayor es el intervalo de tiempo desde la última dosis (desde la interrupción del tratamiento), más se debe considerar la realización de una titulación gradual de la dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento.

Cuando el intervalo de tiempo desde la retirada de lamotrigina sobrepase en cinco veces la vida media de eliminación del medicamento, generalmente se debe volver a realizar una titulación gradual de la dosis de mantenimiento, de acuerdo con la pauta posológica recomendada.

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 ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





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>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Anomalías hematológicas incluyendo¹, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplasia, agranulocitosis, Linfocitosis hemofagocítica.

Frecuencia no conocida: Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Síndrome de hipersensibilidad² (incluyendo síntomas tales como: fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías de la sangre e hígado, coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica).

Frecuencia no conocida: Hipogammaglobulinemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agresividad, irritabilidad.

Muy raras: Confusión, alucinaciones, tics.

Frecuencia no conocida: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea^{†,§}.

Frecuentes: Somnolencia^{†§}, mareo^{†,§}, temblor[†], insomnio[†], agitación[§].

Raras: Ataxia[†].

Muy Raras: Nistagmos, meningitis aséptica, inestabilidad, alteraciones del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson³, efectos extrapiramidales, coreoatetosis[†], aumento en la frecuencia de convulsiones.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Diplopía[†], visión borrosa[†].

Raras: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas[†], vómitos[†], diarrea[†], sequedad de boca[§].

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Fallo hepático, insuficiencia hepática⁴, aumento en los valores de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea^{5,†,§}.

Poco frecuentes: Alopecia, reacción de fotosensibilidad.

Raras: Síndrome de Stevens–Johnson[§].

Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos².





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>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia[§].

Muy raras: Reacciones tipo lupus.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis tubulointersticial, síndrome de nefritis tubulointersticial aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Cansancio[†], dolor[§], dolor de espalda[§].

1 Las anomalías hematológicas y la linfadenopatía pueden o no estar asociadas a la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/síndrome de hipersensibilidad.

2 La erupción cutánea también se ha notificado como parte de este síndrome, también conocido como DRESS. Este síndrome se asocia con un patrón variable de síntomas sistémicos entre los que se incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías de la sangre, hígado y riñón. El síndrome de hipersensibilidad muestra un amplio espectro de gravedad clínica y en raras ocasiones puede producir coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Es importante resaltar que incluso cuando la erupción cutánea no es evidente, pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (ej. fiebre, linfadenopatía). Si tales signos y síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y se debe suspender el tratamiento con lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

3 Estas reacciones adversas se han notificado durante otros usos clínicos. Se ha notificado que la administración de lamotrigina puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así como producir en casos aislados efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin enfermedad previa.

4 La insuficiencia hepática normalmente aparece en asociación con reacciones de hipersensibilidad, pero también se han comunicado casos aislados sin la aparición de signos de hipersensibilidad.

5 En ensayos clínicos en adultos, aparecieron erupciones cutáneas hasta en un 8 - 12% de los pacientes tratados con lamotrigina y en un 5 - 6% de los pacientes a los que se les administró placebo. Las erupciones cutáneas dieron lugar a la retirada del tratamiento con lamotrigina en un 2% de los pacientes. La erupción cutánea, normalmente de aspecto maculopapular, aparece generalmente en las primeras 8 semanas tras el inicio del tratamiento y desaparece al retirar la lamotrigina.

Se han dado casos de erupciones cutáneas graves potencialmente mortales, que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Aunque la mayoría de los pacientes se recupera con la retirada del tratamiento con lamotrigina, algunos pacientes experimentan lesiones cutáneas irreversibles, que raramente pueden provocar la muerte.

El riesgo global de aparición de erupción cutánea está altamente asociado con:

- Dosis iniciales elevadas de lamotrigina que exceden la pauta de escalada de dosis recomendada.
- Uso concomitante de valproato.





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>

En tratamientos de larga duración con lamotrigina se ha notificado una disminución de la densidad mineral del hueso, osteopenia, osteoporosis y fracturas. Se desconoce el mecanismo por el cual la lamotrigina afecta al metabolismo del hueso.

† Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos controlados de epilepsia en monoterapia.

§ Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos controlados de trastorno bipolar.

Cuando la frecuencia entre los estudios clínicos en epilepsia y en trastorno bipolar es diferente, se muestra la frecuencia más conservadora.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Se ha identificado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs). Los fármacos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden, además, afectar al aclaramiento aparente de lamotrigina. Los inductores fuertes o moderados de la enzima del citocromo P-450 3A4 (CYP3A4), que también son conocidos por inducir a las UGTs, pueden también aumentar el metabolismo de lamotrigina. No hay evidencia de que la lamotrigina cause una inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas del citocromo P-450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Aquellos fármacos que han demostrado tener un impacto clínicamente relevante sobre la concentración de lamotrigina son:

Fármacos que aumentan la concentración de lamotrigina: Valproato.

Fármacos que disminuyen la concentración de lamotrigina: Atazanavir - ritonavir, carbamazepina, etinilestradiol - levonorgestrel en combinación, lopinavir - ritonavir, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina.

El valproato inhibe la glucuronidación, reduce el metabolismo y aumenta casi al doble el valor medio de la vida media de lamotrigina.

Algunos fármacos antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona), inducen las enzimas responsables del metabolismo hepático de fármacos, inducen la glucuronidación de lamotrigina y aumentan el metabolismo de lamotrigina.





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>

Oxcarbazepina produce una disminución de los niveles séricos de lamotrigina.

Interacciones de lamotrigina con agentes psicoactivos

La administración de dosis orales múltiples de bupropión con lamotrigina administrada en dosis única a 12 sujetos, puede producir un ligero incremento en el área bajo la curva (AUC) del glucurónido de lamotrigina.

La olanzapina puede producir una reducción en el AUC y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de lamotrigina en un porcentaje menor del 24%.

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

Con la administración conjunta de aripiprazol y lamotrigina se observó una disminución media en la C_{max} 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-glucurónido, se vio mínimamente inhibida por la incubación conjunta con amitriptilina, bupropión, clonazepam, 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 CYP2D6.

Interacciones con anticonceptivos hormonales

Un estudio llevado a cabo con 16 voluntarias, mostro que la administración de un anticonceptivo oral que contenía 30 µg de etinilestradiol/150 µg levonorgestrel produjo un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble, dando lugar a una reducción del 52% en el AUC y del 39% en la C_{max} de lamotrigina. En la semana de "intervalo libre de toma de anticonceptivo", las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron de forma gradual, llegando a valores de aproximadamente dos veces superior al alcanzado en el período de tratamiento combinado. No son necesarios ajustes en la titulación gradual de la dosis recomendada de lamotrigina únicamente por el uso de anticonceptivos hormonales, pero 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 anticonceptivos orales.

En relación con el anticonceptivo en sí, se observó un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel, con una disminución del 19% del AUC y del 12% del C_{max} de levonorgestrel. Las medidas realizadas durante el estudio de los niveles sanguíneos de FSH, LH y estradiol, indicaron cierta pérdida de la actividad hormonal ovárica de algunas de las voluntarias, aunque las medidas de los niveles sanguíneos de progesterona indicaron que no había evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 pacientes.





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>

Interacciones con otros fármacos

Rifampicina produce incremento en el aclaramiento y disminución en la vida media de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación.

Lopinavir - ritonavir reduce la concentración plasmática de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación.

Atazanavir - ritonavir reduce el AUC en un 32% y la C_{max} en un 6% de lamotrigina en plasma.

La co-administración de lamotrigina con medicamentos que se excretan por vía renal y que son sustratos del transportador orgánico TCO2 (por ejemplo, metformina, gabapentina y vareniclina), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Aunque la significación clínica de esto no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se coadministren estos medicamentos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No han sido reportadas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

Se recomienda la titulación gradual de la dosis.

Se han comunicado casos de comportamientos e ideación suicida en pacientes tratados con antiepilépticos, por consiguiente, los pacientes deben ser monitorizados en caso de dichos signos y/o depresión.

Por lo tanto, se debe monitorizar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a las personas que cuidan de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

En pacientes con trastorno bipolar puede producirse un empeoramiento de los síntomas depresivos y/o tendencias suicidas emergentes, con independencia de que estén tomando medicación para el trastorno bipolar, incluyendo tratamiento con lamotrigina. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén en tratamiento con lamotrigina para el trastorno bipolar y que presenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias





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>

suicidas. Esta monitorización es especialmente importante al inicio del tratamiento y cuando se realicen cambios/ajustes en la dosis. Algunos pacientes, incluyendo los que presentan antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes, y aquellos pacientes que presentan un grado significativo de ideación suicida anterior al inicio del tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de tener pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben monitorizarse cuidadosamente durante el tratamiento.

Se recomienda precaución al cambiar el régimen de tratamiento, incluyendo la posible discontinuación de la medicación, en pacientes que experimenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o ideación/comportamiento suicida emergente, especialmente si estos síntomas son graves, de brusca aparición o si no formaban parte de los síntomas presentes en el paciente.

Hipersensibilidad y reacciones cutáneas

En pacientes en tratamiento con lamotrigina, se ha reportado un síndrome de hipersensibilidad caracterizado por erupciones cutáneas asociadas a un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial, alteraciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), alteraciones hepáticas y meningitis aséptica. Este síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede conducir, en muy raras ocasiones a Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y a falla multiorgánica. Si dichos signos y síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y la lamotrigina debe ser discontinuada.

En la mayoría de los casos al retirar el medicamento la meningitis aséptica fue reversible, pero en un número de casos hubo recurrencia al exponerse de nuevo a lamotrigina. La reexposición dio lugar a una aparición rápida de los síntomas que con frecuencia fueron más graves. El tratamiento con lamotrigina no se debe reiniciar en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento debido a una meningitis aséptica asociada a un tratamiento previo con lamotrigina.

Pacientes que estén recibiendo valproato de sodio, debe reducir la dosis usual a la mitad.

Durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se han notificado casos de aparición de reacciones adversas cutáneas, que en su mayoría han sido de naturaleza leve y resolución espontánea.

No obstante, también se han notificado casos de erupciones cutáneas graves que requirieron hospitalización y la discontinuación de lamotrigina. Estos casos incluyeron reacciones cutáneas potencialmente mortales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y





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>

síntomas sistémicos (DRESS) también conocido con síndrome de hipersensibilidad (SHS).

El riesgo de que se produzcan erupciones cutáneas graves en niños es mayor que en los adultos. Los datos disponibles de una serie de estudios sugieren que la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con hospitalización en niños varía de 1 de cada 300 a 1 de cada 100.

En niños, la aparición inicial de una erupción cutánea se puede confundir con una infección, siendo los médicos los que deben considerar la posibilidad de que se esté produciendo una reacción adversa al tratamiento de lamotrigina en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las primeras ocho semanas de tratamiento.

Adicionalmente, el riesgo global de que se produzca erupción cutánea parece estar fuertemente asociado con:

La administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas y superando la dosis de escalada recomendada del tratamiento de lamotrigina.

El uso concomitante de valproato.

En pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros antiepilépticos, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con lamotrigina fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción cutánea deben ser examinados lo antes posible y se les debe retirar el tratamiento con lamotrigina inmediatamente, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el tratamiento con lamotrigina. No se recomienda reiniciar el tratamiento con lamotrigina en el caso de pacientes que hayan interrumpido con anterioridad el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociada al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo. Si el paciente ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) por el uso de lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento con lamotrigina en estos pacientes en ningún caso.

También se ha notificado la fotosensibilidad asociada al uso de lamotrigina. En varios casos, la reacción se había producido con una dosis alta (400 mg o más) al producirse un aumento de la dosis o una rápida titulación ascendente. También se sospecha de fotosensibilidad asociada a la lamotrigina en los pacientes que muestran signos de fotosensibilidad (por ejemplo, señales exageradas de insolación). Se debe evaluar la conveniencia de interrumpir el tratamiento. Si se considera que continuar el tratamiento





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>

con la lamotrigina está justificado clínicamente, se debe aconsejar al paciente que evite la exposición al sol y a la luz UV artificial y que tome medidas de protección (por ejemplo, el uso de ropas y cremas solares).

Linfohistiocitosis 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.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamotrigina

La administración de una combinación de etinilestradiol - levonorgestrel (30 µg-150 µg) aumenta hasta aproximadamente el doble el aclaramiento de lamotrigina dando lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina.

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 anticonceptivos orales. No se han estudiado las interacciones entre lamotrigina y otros anticonceptivos orales o tratamientos de terapia hormonal sustitutiva, aunque estos medicamentos pueden modificar de forma similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

Efectos de lamotrigina sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias sanas, tras la administración concomitante de lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación de etinilestradiol-levonorgestrel) se ha observado un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel y cambios en los niveles séricos de FSH y LH. El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunos pacientes que tomen preparados hormonales y lamotrigina de forma simultánea. Por tanto, se debe instar a los pacientes a comunicar rápidamente a su médico cualquier cambio producido en su ciclo menstrual, por ej. sangrado intermenstrual.





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>

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil del ácido dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, existe la posibilidad de que interfiera con el metabolismo del folato durante un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, durante el tratamiento prolongado en seres humanos, lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, ni en el volumen corpuscular medio, ni en las concentraciones de folato celular en suero o en los glóbulos rojos durante un período de 1 año, ni en las concentraciones de folato celular en los glóbulos rojos durante un período de 5 años.

No se debe administrar lamotrigina a pacientes que están siendo tratados simultáneamente con otros medicamentos que contengan este principio activo sin consultarlo previamente con el médico.

ECG tipo Brugada y otras anomalías en el ritmo y la conducción cardíacos

En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. En base a los hallazgos in vitro, la lamotrigina podría ralentizar la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) e inducir proarritmias a concentraciones terapéuticamente relevantes en pacientes con enfermedad cardíaca. La lamotrigina se comporta como un agente antiarrítmico débil de clase IB, con riesgos potenciales asociados a eventos cardíacos graves o mortales. El uso concomitante de otros bloqueadores de los canales de sodio puede aumentar aún más los riesgos. A dosis terapéuticas de hasta 400 mg/día, la lamotrigina no ralentizó la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) ni causó prolongación del intervalo QT en individuos sanos en un estudio exhaustivo del intervalo QT. El uso de lamotrigina debe considerarse cuidadosamente en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o funcional clínicamente importante, como el síndrome de Brugada u otras canalopatías cardíacas, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, bloqueo cardíaco o arritmias ventriculares. Si la lamotrigina está clínicamente justificada en estos pacientes, se debe considerar la consulta con un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con lamotrigina.

Desarrollo en niños

No se dispone de datos del efecto de lamotrigina sobre el crecimiento, maduración sexual y cognitiva, desarrollo emocional y desarrollo del comportamiento en niños.

Precauciones relacionadas con la epilepsia: 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 período de 2 semanas a menos que, por motivos de seguridad, como la aparición de erupción cutánea, se requiera una retirada brusca de la misma.





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>

Se han descrito casos en la literatura en los que las crisis convulsivas graves, incluyendo el estado epiléptico, pueden dar lugar a rabdomiólisis, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada, a veces con resultado fatal. Casos similares han ocurrido en asociación con el uso de lamotrigina.

Se puede observar un empeoramiento clínico significativo de la frecuencia de crisis convulsivas, en lugar de una mejoría. En pacientes que presenten más de un tipo de crisis, debe valorarse el beneficio observado en el control de un tipo de crisis concreto respecto al empeoramiento de cualquier otro tipo de crisis.

La administración de lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas.

Hay datos que sugieren que las respuestas de la administración de lamotrigina en combinación con inductores enzimáticos son menores que las respuestas obtenidas por la administración de lamotrigina junto con fármacos antiepilépticos que no sean inductores enzimáticos. Se desconoce la razón de este efecto.

En niños que estén tomando lamotrigina para el tratamiento de las crisis de ausencia típica, puede que la eficacia del tratamiento no se mantenga en todos los pacientes.

Niños y adolescentes menores de 18 años

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un incremento del riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Lamotrigina no está aprobada para el tratamiento de episodios depresivos con trastorno bipolar en menores de 18 años.

Información científica reciente sugiere un riesgo aumentado de hendidura palatina o labio leporino asociado al uso de lamotrigina durante etapas tempranas de gestación.

8.2. Embarazo

Se dispone de datos insuficientes relativos al empleo de lamotrigina en el embarazo, para evaluar su seguridad. Como ocurre con la mayoría de los fármacos, lamotrigina no debe ser utilizado durante el embarazo.

Lamotrigina tiene un ligero efecto inhibitor de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que teóricamente puede producir un aumento del riesgo de daño embriofetal debido a la reducción de los niveles de ácido fólico. Se puede considerar la administración de ácido fólico en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas y en mujeres embarazadas, durante las primeras etapas del embarazo.

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





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>

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

Experimentos con animales no revelaron trastornos en la fertilidad por lamotrigina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a que existe una variación individual en la respuesta a todas las terapias con fármacos antiepilépticos, los pacientes deben consultar a su médico sobre aspectos específicos relacionados con la conducción y epilepsia.

Este producto puede producir sedación, somnolencia, disminución de la capacidad mental y de la actividad refleja. Durante su administración deben evitarse trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la lamotrigina y a los componentes de la fórmula.
Niños menores de 2 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de lamotrigina puede dar lugar a la aparición de síntomas tales como: nistagmo, ataxia, alteración de la conciencia, crisis de gran mal y coma. Estos pacientes también pueden presentar alargamiento del QRS (retraso en la conducción intraventricular). El alargamiento del QRS, mayor a 100 ms, puede asociarse a toxicidad muy grave.

10.2. Tratamiento

El paciente debe ser hospitalizado y se le debe aplicar una terapia dirigida a reducir la absorción del fármaco, para ello se utiliza el carbón activado. Otras medidas serán llevadas a cabo en función de las manifestaciones clínicas que vaya presentando el paciente. No se tiene experiencia con el uso de la hemodiálisis en caso de sobredosis de lamotrigina.

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.





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>

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

Su uso en dosis elevadas o asociado a otro medicamento anticonvulsivante (especialmente ácido valproico) aumenta el riesgo de aparición de reacciones adversas graves.

Si observa alguna reacción en piel consulte al médico inmediatamente.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

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

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2023



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

