
LAMICTAL

Versión GDSv51-IPiv29

LAMICTAL

Lamotrigina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos:

LAMICTAL, 25, 50, 100 y 200 mg.

Tabletas dispersables/masticables:

LAMICTAL 5 mg.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Indicaciones

EPILEPSIA

- **Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad)**

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

- **Niños (2 a 12 años de edad)**

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

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

LAMICTAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

Si no se dispone de LAMICTAL 2 mg tabletas dispersables/masticables y la dosis calculada en niños es inferior a 2.5 mg al día, no se puede utilizar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas masticables/dispersables.

TRASTORNO BIPOLAR

- **Adultos (18 años de edad y mayores)**

LAMICTAL está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Posología y Administración

Forma farmacéutica: [tabletas y](#) tabletas dispersables/masticables

LAMICTAL tabletas deben ser ingeridas completas, y no deben masticarse o morderse.

“Se recomienda la titulación gradual de la dosis”

Las tabletas dispersables/masticables de LAMICTAL pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poco de agua.

No intente administrar cantidades parciales de las tabletas masticables/dispersables.

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

Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar LAMICTAL en pacientes que han discontinuado LAMICTAL por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de LAMICTAL recomendado (vea *Advertencias y Precauciones*).

Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de LAMICTAL exceda cinco semividas (vea *Farmacocinética*), generalmente LAMICTAL deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar LAMICTAL en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

EPILEPSIA

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

Posología en monoterapia para la epilepsia

- **Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)**

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

- **Niños (de 2 a 12 años de edad) (véase Tabla 2)**

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

a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, aunque algunos pacientes con crisis típicas de ausencia han requerido dosis más altas para lograr la respuesta deseada.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis (vea *Advertencias y Precauciones*).

Posología en terapia agregada para la epilepsia

- **Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)**

En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de *LAMICTAL* es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe aumentarse por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.

En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos (vea *Interacciones*) que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de *LAMICTAL* es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de

mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de *LAMICTAL* para alcanzar la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea *Interacciones*), la dosis inicial de *LAMICTAL* es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

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

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con:	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 – 400 mg (dos dosis divididas)

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona				Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).				
Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con <i>LAMICTAL</i> (vea <i>Interacciones</i>), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para <i>LAMICTAL</i> con valproato concurrente.				

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis (vea *Advertencias y Precauciones*).

- Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)**

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de *LAMICTAL* es

0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos (vea *Interacciones*) que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de *LAMICTAL* es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas,

seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

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

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

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

Régimen de tratamiento	Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia en crisis típicas de ausencia	0.3 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas para alcanzar una dosis de mantenimiento de 1 - 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) para un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante	0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.

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

*(Donde las tabletas de 2 mg son la concentración más baja disponible) Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas dispersables/masticables.

*(Donde las tabletas de 5 mg son la concentración más baja disponible) Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato está entre 2.5 y 5 mg, entonces se pueden tomar 5 mg en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es inferior a 2.5 mg, no se debe utilizar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas dispersables/masticables.

**Si no se puede alcanzar la dosis calculada de LAMICTAL usando tabletas enteras, la dosis debe redondearse a la tableta entera más cercana.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis (vea *Advertencias y Precauciones*).

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad

Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad (vea *Estudios Clínicos*). Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMICTAL en niños menores de 2 años de edad.

TRASTORNO BIPOLAR

- Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis (vea *Advertencias y Precauciones*).

LAMICTAL está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro.

Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de LAMICTAL hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de LAMICTAL en la manía.

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

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas) (dosis diaria máxima de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 mg (dos dosis divididas)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**
Este régimen posológico se debe usar con:				(dos dosis divididas)
Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona				
O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)				
c) Monoterapia con LAMICTAL	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
O	(una vez al día)	(una vez al día o dos dosis divididas)	(una vez al día o dos dosis divididas)	(Rango 100-400mg)
Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)				(una vez al día o dos dosis divididas)
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.				

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

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

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

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina (vea *Interacciones*).

En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de

LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con LAMICTAL O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (vea *Interacciones*).

La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

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

Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el régimen de tratamiento recomendado para <i>LAMICTAL</i> es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con <i>LAMICTAL</i> basándose en la respuesta clínica.			

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

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

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

(b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de *LAMICTAL* (vea *Interacciones*).

A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de *LAMICTAL* en el transcurso de tres semanas.

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

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

Ajuste de la dosis diaria de *LAMICTAL* en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de *LAMICTAL* luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los

estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de *LAMICTAL* en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

Régimen de tratamiento	Dosis actual de <i>LAMICTAL</i> para estabilización (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de <i>LAMICTAL</i>	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de <i>LAMICTAL</i> . Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>)	Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)			
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para <i>LAMICTAL</i> con valproato concurrente.				

Discontinuación de *LAMICTAL* en pacientes adultos con trastorno bipolar

En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de *LAMICTAL*

comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMICTAL sin reducción paulatina de la dosis.

- **Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)**

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

RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS GENERALES PARA LAMICTAL EN POBLACIONES DE PACIENTES ESPECIALES

- **Mujeres que toman anticonceptivos hormonales**

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

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

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

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta el doble (vea *Advertencias y Precauciones e Interacciones*). Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores.

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

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta en un 50% (vea *Advertencias y Precauciones e Interacciones*). Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

- **Uso con atazanavir/ritonavir**

Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (vea *Interacciones*), no debería ser necesario realizar ajustes a las directrices recomendadas titulación de la

dosis de LAMICTAL basándose solamente en el uso de atazanavir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si LAMICTAL es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si LAMICTAL es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de LAMICTAL y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de LAMICTAL si se adiciona atazanavir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanavir/ritonavir.

- **Ancianos (mayores de 65 años de edad)**

No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de LAMICTAL en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

- **Daño hepático**

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

- **Insuficiencia renal**

Se debe tener cuidado cuando se administra LAMICTAL a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de LAMICTAL se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con daño significativo de la función renal (vea *Advertencias y Precauciones*). Para información más detallada sobre la farmacocinética (vea *Farmacocinética*).

Contraindicaciones

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

Advertencias y Precauciones

“Se recomienda control periódico de los parámetros hematológicos”.

“En pacientes que estén recibiendo valproato de sodio, debe reducirse las dosis usuales a la mitad de las recomendadas”

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

“En pacientes en tratamiento con lamotrigina, se ha reportado un síndrome hipersensitivo caracterizado por erupciones cutáneas asociadas a un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial. Alteraciones hematológicas, hepáticas y meningitis aséptica. Este síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede conducir, en muy raras ocasiones a coagulación intravascular diseminada y falla

multiorgánica. Si dichos signos y síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y la lamotrigina debe ser discontinuada. El tratamiento con lamotrigina no debe reiniciarse en pacientes que han discontinuado su uso, debido a la aparición de meningitis aséptica asociada con tratamientos anteriores con lamotrigina”.

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con *LAMICTAL*. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de *LAMICTAL*. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea *Reacciones Adversas*).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de *LAMICTAL* la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción

farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de *LAMICTAL* y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con *LAMICTAL* (vea *Posología y Administración*)
- uso concomitante de valproato, (vea *Posología y Administración*).

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

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el *LAMICTAL* de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el *LAMICTAL* en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con *LAMICTAL* a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías sanguíneas, del hígado y renales y meningitis aséptica (vea *Reacciones Adversas*). 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. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar *LAMICTAL* de no poder establecerse una etiología alternativa.

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.

Linfocitosis hemofagocítica (HLH)

HLH se presentó en pacientes que tomaban *LAMICTAL* (vea *Reacciones Adversas*). HLH es un síndrome de activación inmunitaria patológica, el cual puede ser potencialmente mortal, caracterizado por signos y síntomas clínicos como fiebre, exantema, síntomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, concentraciones séricas elevadas de ferritina, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. Por lo general, los síntomas se presentan dentro de un plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considere un diagnóstico de HLH. Debe discontinuarse *LAMICTAL*, a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.

Riesgo de suicidio

“Se han comunicado casos de comportamiento o ideación suicida en pacientes tratados con antiepilépticos”.

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de

sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo *LAMICTAL*.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con FAEs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de FAEs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo *LAMICTAL* para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de *LAMICTAL*:

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 (vea *Interacciones*). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "*Recomendaciones posológicas generales para *LAMICTAL* en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración*".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con *LAMICTAL* y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de *LAMICTAL* sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

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

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (vea *Interacciones*). Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de *LAMICTAL* con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, *LAMICTAL* no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

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

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 *LAMICTAL* en pacientes con síndrome de Brugada (vea *Farmacodinamia*).

Anomalías del ritmo y de la conducción cardíaca.

Estudios *in vitro* mostraron que *LAMICTAL* exhibe actividad antiarrítmica de Clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. Con base en estos hallazgos *in vitro*, *LAMICTAL* podría potencialmente hacer más lenta la conducción ventricular (QRS ensanchado) e inducir proarritmia en pacientes con cardiopatía estructural o funcional clínicamente importante. Por lo tanto, cualquier beneficio esperado u observado de *LAMICTAL* para esos pacientes debe evaluarse cuidadosamente contra los riesgos potenciales de eventos cardíacos graves o fatales. El uso concomitante de otros bloqueadores de los canales de sodio puede aumentar aún más el riesgo de proarritmia (vea *Farmacodinamia*).

EPILEPSIA

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de *LAMICTAL* puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de *LAMICTAL* se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de *LAMICTAL*.

TRASTORNO BIPOLAR

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Interacciones

"Paracetamol, Codeína"

Se han identificado las Uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs) 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. No hay evidencia de que la lamotrigina provoque una inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente relevante sobre la concentración de lamotrigina se encuentran resumidos en la Tabla

6. En Dosificación y Administración, se proporciona una guía de dosificación específica para estos medicamentos. Además, esta tabla enumera aquellos medicamentos que han demostrado tener poco o ningún efecto sobre la concentración de lamotrigina. Por lo general, no se espera que la administración conjunta de dichos medicamentos tenga un impacto clínico. Sin embargo, se debe considerar a los pacientes cuya epilepsia es especialmente sensible a las fluctuaciones en las concentraciones de lamotrigina.

Tabla 6: Efectos de fármacos sobre la concentración de lamotrigina

Fármacos que incrementan la concentración de lamotrigina	Fármacos que disminuyen la concentración de lamotrigina	Fármacos que tienen poco efecto o no afectan en la concentración de lamotrigina
Valproato	Atazanavir/ritonavir	Aripiprazol
	Carbamazepina	Bupropion
	Combinación de Etinilestradiol/levonorgestrel	Felbamato
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentina
	Fenobarbital	Lacosamida
	Fenitoína	Levetiracetam

Fármacos que incrementan la concentración de lamotrigina	Fármacos que disminuyen la concentración de lamotrigina	Fármacos que tienen poco efecto o no afectan en la concentración de lamotrigina
	Primidona Rifampicina	Litio Olanzapina Oxcarbazepina Paracetamol Perampanel
		Pregabalina Topiramato Zonisamida

Para obtener orientación sobre la dosificación, vea *Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes*, además de las mujeres que toman anticonceptivos hormonales, consulte Advertencias y precauciones - anticonceptivos hormonales.

• **Interacciones que involucran a los FAEs (vea *Posología y Administración*)**

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

Ciertos FAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona) que inducen las enzimas del citocromo P450 inducen también las UGT, y, por consiguiente, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de LAMICTAL. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

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

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron LAMICTAL con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

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

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

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con LAMICTAL (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

La administración concomitante de lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial.

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%.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios *in vitro* indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

• **Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos (vea *Posología y Administración*)**

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

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de *LAMICTAL* en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de *LAMICTAL*, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró *LAMICTAL* únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el ABC de lamotrigina.

Los experimentos de inhibición *in vitro* indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropion, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos *in vitro* también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

- **Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales**

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la

píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta – *vea Posología y Administración- Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales* (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y *Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales*.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación (*vea Advertencias y Precauciones*). No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

- **Interacciones que involucran a otros medicamentos**

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes (*vea Posología y Administración*).

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado (*vea Posología y Administración*).

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente (*vea Dosis y Administración – Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes*).

En un estudio en voluntarios adultos sanos, la administración de 1 g de paracetamol (cuatro veces diariamente) redujo el AUC en plasma y la C_{min} de la lamotrigina en un promedio de 20% y 25%, respectivamente.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor del OCT 2 con un valor de IC₅₀ de 53.8 µM (vea *Advertencias y Precauciones*).

• Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que LAMICTAL 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.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de LAMICTAL sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 8,700 mujeres expuestas a la monoterapia con LAMICTAL durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros malformaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina (vea *Información Preclínica*).

Los datos sobre el uso de LAMICTAL en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de LAMICTAL.

Al igual que con otros medicamentos, LAMICTAL sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con LAMICTAL.

Lactancia

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de LAMICTAL sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con LAMICTAL se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con LAMICTAL antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

Reacciones adversas

"Durante su uso como monoterapia se ha reportado: Cefalea, cansancio, mareos, somnolencia, insomnio, rash y náuseas".

"Otros eventos adversos reportados con el uso concomitante de lamotrigina y otros fármacos anticonvulsivantes son: Diplopía, visión borrosa, conjuntivitis, mareos, somnolencia, cefalea, inquietud, cansancio, irritabilidad, agresividad, temblores, confusión, agitación, alteraciones hematológicas, trastornos gastrointestinales y hepáticos".

Las reacciones adversas de epilepsia o bipolaridad identificadas en los estudios clínicos se han dividido en secciones específicas por indicación. En la sección de Post Comercialización se incluyen las reacciones adversas adicionales para ambas indicaciones identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización. Las tres secciones deben ser consultadas al considerar el perfil de seguridad general de LAMICTAL.

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

EPILEPSIA

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en epilepsia y deben considerarse conjuntamente con aquellos observados en las secciones de estudios clínicos en trastorno bipolar y de post-comercialización para un perfil de seguridad general de LAMICTAL.

“**Sistema Cardiovascular:** Taquicardia”.

“**Sistema Vascular Periférico:** Cianosis neonatal”.

“**Renal:** Falla renal aislada”.

“**Laboratorio:** Falsos positivos en la detección de drogas”.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

“Dermatitis exfoliativa, alopecia”.

Muy frecuente: Exantema.
Raro: Eritema multiforme, Síndrome de Stevens - Johnson.
Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

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

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada. (Vea *Advertencias y Precauciones*).

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con LAMICTAL (vea *Posología y Administración*)
- uso concomitante de valproato (vea *Posología y Administración*).

También se ha informado de exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos (vea *Advertencias y Precauciones y Trastornos del sistema inmunológico***).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

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

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad (vea *Advertencias y Precauciones y Trastornos del sistema inmunológico***).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: DRESS/Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas, del hígado y renales.

**También se ha informado de exantema como parte de este síndrome que muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aun cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar el LAMICTAL de no establecerse una etiología alternativa.

Trastornos psiquiátricos

“Deterioro de la memoria, comportamiento psicótico, tendencias suicidas”.

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.
Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

“Meningitis aséptica, convulsiones tonicoclónicas, coma/pérdida de la conciencia”.

Muy frecuente: Cefalea.
Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.
Poco frecuente: Ataxia.
Raro: Nistagmo

Trastornos oculares

“Ceguera”.

Poco frecuentes: Diplopia, vista borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos hepatobiliares

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

“Osteoporosis”.

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Cansancio

TRASTORNO BIPOLAR

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en trastorno bipolar se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en epilepsia y de post-comercialización para un perfil de seguridad global de *LAMICTAL*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema.
Raro: Eritema multiforme, Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con *LAMICTAL*, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con *LAMICTAL*. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron *LAMICTAL* y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea
Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de *LAMICTAL*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: Linfocitopenia, linfopenia, hemofagocitosis (vea *Advertencias y Precauciones*)

Trastornos del sistema inmunológico.

Muy raro: hipogammaglobulinemia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.
Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.
Raros: Meningitis aséptica (vea *Advertencias y Precauciones*).
Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que *LAMICTAL* puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.
Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito
Frecuentes: Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia

Trastornos Urinarios y renales

Muy raros: Nefritis tubulointerstitial*

* puede ocurrir asociado con uveítis

Epilepsia solamente

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

Sobredosis

Se ha informado de la ingestión aguda de dosis en exceso de 10 a 20 veces la dosis terapéutica máxima, incluyendo casos fatales. La sobredosis puede dar como resultado síntomas incluyendo nistagmo, ataxia, deterioro del estado de conciencia, convulsiones tipo gran mal y coma. También se ha observado ampliación QRS (retraso en la conducción intraventricular) en pacientes con sobredosis.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Código ATC: N 03 AX 09

Mecanismo de acción

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que la lamotrigina es un bloqueador dependiente del uso de los canales de sodio con puerta dependiente del voltaje. Produce un bloqueo dependiente del uso y voltaje del disparo repetitivo sostenido en neuronas cultivadas e inhibe la liberación patológica de glutamato (el aminoácido que juega un papel clave en la generación de convulsiones epilépticas), además de inhibir las explosiones de potenciales de acción evocadas por el glutamato.

Efectos farmacodinámicos

Estudios *in vitro* muestran que lamotrigina exhibe actividad antiarrítmica de Clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. Inhibe los canales

de sodio cardíacos humanos con una cinética de inicio y compensación rápida y una fuerte dependencia del voltaje, consistente con otros agentes antiarrítmicos de Clase IB. A dosis terapéuticas, lamotrigina no hizo más lenta la conducción ventricular (QRS ensanchado) en individuos sanos en un estudio minucioso de QT; sin embargo, en pacientes con cardiopatía estructural o funcional clínicamente importante, la lamotrigina podría hacer más lenta la conducción ventricular (QRS ensanchado) e inducir proarritmia.

En pruebas diseñadas para evaluar los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central, los resultados obtenidos usando dosis de 240 mg de lamotrigina administrada a voluntarios sanos, no fueron diferentes a los del placebo, en tanto que 1000 mg de fenitoína y 10 mg de diazepam cada uno deterioró significativamente la coordinación visual motora fina y los movimientos oculares, aumentaron el balanceo corporal y produjeron efectos sedantes subjetivos.

En otro estudio, dosis orales sencillas de 600 mg de carbamazepina deterioraron significativamente la coordinación visual motora fina y los movimientos oculares, en tanto que aumentaron tanto el balanceo corporal y la frecuencia cardíaca, por su parte, los resultados con lamotrigina a dosis de 150 mg y 300 mg no fueron diferentes a los del placebo.

Farmacocinética

Absorción

La lamotrigina se absorbe rápida y completamente desde el intestino sin metabolismo de primer paso significativo. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren aproximadamente 2.5 horas después de la administración oral del fármaco. El tiempo hasta la concentración máxima se ve ligeramente demorado después de las comidas, pero el alcance de la absorción no se ve afectado. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, la dosis sencilla más alta probada. Existe una variación considerable entre individuos en las concentraciones máximas en estado estable, pero en un mismo individuo la concentración raramente varía.

Distribución

El enlace con las proteínas plasmáticas es cercano al 55%; es muy improbable que un desplazamiento de las proteínas plasmáticas dé como resultado toxicidad.

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

Metabolismo

Se han identificado las UDP-glucuronil transferasas como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina.

La lamotrigina induce su propio metabolismo de manera modesta dependiendo de la dosis. Sin embargo, no hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina afecte la farmacocinética de otros FAEs y los datos sugieren que es improbable que ocurran interacciones entre lamotrigina y los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La eliminación media en estado estable en adultos sanos es 39 ± 14 mL/min. La eliminación de lamotrigina es principalmente metabólica con la posterior eliminación del material conjugado glucurónico en la orina. Menos del 10% se excreta inalterado en la orina. Sólo cerca de un 2% de los materiales relacionados con el fármaco se excreta en las heces. La eliminación y semivida son independientes de la dosis. La semivida de eliminación media en adultos sanos es 24 a 35 horas. En un estudio de sujetos con Síndrome de Gilbert, la eliminación aparente media se redujo en 32% comparados con los controles normales pero los valores están dentro del rango de la población general.

La semivida de lamotrigina se ve afectada grandemente por los medicamentos concomitantes. La vida media promedio se reduce a aproximadamente 14 horas cuando se administra con fármacos inductores de la glucuronidación como carbamazepina y fenitoína, y aumenta a una media de aproximadamente 70 horas cuando se coadministra con valproato solo (vea *Posología y Administración e Interacciones*).

Poblaciones de Pacientes Especiales

• Niños

La eliminación ajustada para el peso corporal es más alta en niños que en adultos ocurriendo los valores más altos en los niños menores de cinco años. La semivida de lamotrigina es generalmente más corta en niños que en adultos con un valor medio de aproximadamente 7 horas cuando se administra con fármacos inductores de enzimas como carbamazepina y fenitoína y aumenta a valores medios de 45 a 50 horas cuando se coadministra con valproato solo. (Vea *Posología y Administración*).

• Ancianos

Los resultados de un análisis de la farmacocinética de población, incluyendo tanto pacientes jóvenes como ancianos con epilepsia, reclutados en las mismas pruebas, indicaron que la eliminación de lamotrigina no cambió hasta un punto clínicamente relevante. Luego de dosis sencillas la eliminación aparente disminuyó en 12% de 35 mL/min a la edad de 20 y hasta 31 mL/min a los 70 años. La disminución luego de 48 semanas de tratamiento fue 10% desde 41 a 37 mL/min entre los grupos jóvenes y ancianos. Además, la farmacocinética de lamotrigina fue estudiada en 12 sujetos ancianos sanos luego de una dosis sencilla de 150 mg. La eliminación media en los ancianos (0.39 mL/min/kg) está dentro del rango de los valores de eliminación media (0.31 a 0.65 mL/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos luego de dosis sencillas de 30 a 450 mg.

• Pacientes con insuficiencia renal

Doce voluntarios con fallo renal crónico y otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis recibieron cada uno una sola dosis de 100 mg de lamotrigina. Las CL/F medias fueron

0.42 mL/min/kg (fallo renal crónico), 0.33 mL/min/kg (entre hemodiálisis), y 1.57 mL/min/kg (durante la hemodiálisis) comparado con 0.58 mL/min/kg en voluntarios sanos. Las semividas plasmáticas medias fueron 42.9 horas (fallo renal crónico), 57.4 horas (entre hemodiálisis) y 13.0 horas (durante la hemodiálisis), comparado 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 se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. Para esta población de pacientes, las dosis iniciales de LAMICTAL se deben basar en el régimen de FAEs de los pacientes; una reducción de la dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con insuficiencia significativa de la función renal.

• Pacientes con insuficiencia hepática

Un estudio sobre la farmacocinética con una dosis sencilla se realizó en 24 sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como controles. La mediana de la eliminación aparente de lamotrigina fue 0.31, 0.24 ó 0.10 mL/min/kg en pacientes con insuficiencia hepática de Grado A, B, o C (Clasificación Child - Pugh), respectivamente, comparado con 0.34 mL/min/kg en los controles sanos. Las dosis iniciales, de escalamiento y de mantenimiento deben generalmente reducirse en aproximadamente 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Grado B) y 75% en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Grado C). Las dosis de escalamiento y de mantenimiento se deben ajustar de acuerdo con la respuesta clínica.

Estudios clínicos

Perfiles de seguridad y eficacia clínicas de la terapia adyuvante en pacientes de 1–24 meses de edad con convulsiones parciales

En un estudio de adición, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (Estudio LAM20006), se evaluó la eficacia de la lamotrigina administrada como terapia adyuvante en pacientes de 1 a 24 meses de edad con convulsiones parciales. La lamotrigina fue adicionada a 1 ó 2 FAEs durante una fase abierta (n=177).

La lamotrigina fue administrada en días alternos o una vez al día, si se requirió una dosis total inicial o un ajuste de la dosis inferior a 2 mg. Se cuantificaron los niveles séricos al final de la semana 2 del periodo de ajuste; se redujo o no se incrementó la dosis subsiguiente si la concentración excedía 0.41 ug/mL de la concentración esperada en adultos en este punto de tiempo. En algunos pacientes, se requirieron reducciones de la dosis de hasta 90% al final de la semana 2. Si se utilizó valproato como un FAE, la lamotrigina fue adicionada sólo después de haberle administrado al lactante una terapia con valproato durante 6 meses sin que se presentaran resultados anormales en la prueba de función hepática. Aún no se evalúan los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina en pacientes con pesos corporales inferiores a 6.7 kg, y que se encuentren tomando valproato o algún FAE distinto a la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona.

Los pacientes que lograron una reducción de 40% o más en la frecuencia de incidencia de convulsiones parciales (n=38) fueron distribuidos aleatoriamente a un retiro gradual del placebo (n=19), o bien, a la continuación de la terapia con lamotrigina (n=19) durante un periodo de hasta 8 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia estuvo basado en la diferencia en la proporción de sujetos que recibieron lamotrigina o placebo y que satisficieron los criterios definidos de escape. Los criterios de escape permitieron el retiro de los sujetos del estudio, si sus condiciones de epilepsia mostraron cualquier signo de deterioro clínico. No se alcanzó significancia estadística sobre el criterio principal de valoración; sin embargo, hubo menos pacientes que satisficieron los criterios de escape en el grupo tratado con lamotrigina (58%), en comparación con el grupo placebo (84%), y les tomó más tiempo satisfacer los criterios de escape (42 frente a 22 días).

El perfil de eventos adversos fue similar al observado en niños más grandes.

Eficacia clínica en la prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar:

Adultos (18 años de edad y mayores)

Dos estudios pivote han demostrado la eficacia en la prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar I.

El estudio clínico SCAB20003 fue una evaluación multicéntrica, a doble ciego, doble simulación, controlada con placebo y litio, aleatoria de dosis fija sobre la prevención a largo plazo de la recaída y recurrencia de la depresión y/o manía en pacientes con trastorno bipolar I que experimentaron recientemente o experimentaban actualmente un episodio depresivo mayor. Una vez estabilizados usando monoterapia con *LAMICTAL* o *LAMICTAL* más medicamentos psicotrópicos, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cinco grupos de tratamiento: *LAMICTAL* (50, 200, 400 mg/día), litio (niveles séricos de 0.8 a 1.1 mMol/L) o placebo por un máximo de 76 semanas (18 meses). Se mantuvieron los regímenes de tratamiento hasta que un episodio del estado de ánimo emergente (depresivo o maniaco) hiciera necesario intervenir con farmacoterapia adicional o terapia electroconvulsiva (TEC).

El punto final primario fue "el tiempo hasta la intervención por un episodio del estado de ánimo" ("Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)), donde las intervenciones fueron farmacoterapia adicional o TEC. Se analizó este punto final usando tres métodos para el manejo de los datos de los pacientes que se retiraron antes de tener una intervención. Los valores p para estos análisis estuvieron en el rango de 0.003 a 0.029. En los análisis de respaldo del tiempo hasta el primer episodio depresivo y el tiempo hasta el primer episodio maniaco/hipomaniaco o mixto, los pacientes con *LAMICTAL* presentaron tiempos más prolongados hasta el primer episodio depresivo que los pacientes con placebo ($p=0.047$), y la diferencia entre

tratamiento con respecto al tiempo hasta un episodio maniaco/hipomaniaco o mixto no fue estadísticamente significativa.

El estudio clínico SCAB2006 fue una evaluación multicéntrica, a doble ciego, doble simulación, controlada con placebo y litio, aleatoria, con dosis flexibles de *LAMICTAL* en la prevención a largo plazo de la recaída y recurrencia de manía y/o depresión en pacientes con trastorno bipolar I que experimentaron recientemente o actualmente experimentaban un episodio maniaco o hipomaniaco. Una vez estabilizados usando monoterapia con *LAMICTAL* o *LAMICTAL* más medicamentos psicotrópicos, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento: *LAMICTAL* (100 a 400 mg/día), litio (niveles séricos de 0.8 a 1.1 mMol/L) o placebo por un máximo de 76 semanas (18 meses). Se mantuvieron los regímenes de tratamientos hasta que un episodio emergente del estado de ánimo (depresivo o maniaco) hizo necesario intervenir con farmacoterapia adicional o terapia electroconvulsiva (TEC).

El punto final primario fue "el tiempo hasta la intervención por un episodio del estado de ánimo" ("Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)), donde las intervenciones fueron farmacoterapia adicional o TEC. Este punto final se analizó usando tres métodos de manejo de los datos de los pacientes que se retiraron antes de tener una intervención. Los valores p para estos análisis estuvieron en el rango de 0.003 a 0.023. En los análisis de respaldo del tiempo hasta el primer episodio de depresión y el tiempo hasta el primer episodio maniaco/hipomaniaco o mixto, los pacientes con *LAMICTAL* presentaron tiempos más prolongados hasta el primer episodio depresivo que los pacientes con placebo ($p=0.015$), y la diferencia entre tratamiento con respecto a los episodios maniacos/hipomaniacos o mixtos no fue estadísticamente significativa.

En las pruebas clínicas, la propensión para inducir desestabilización, manía o hipomanía durante la terapia con *LAMICTAL* no fue significativamente diferente al placebo.

Información Preclínica

Los estudios de lamotrigina sobre la toxicología en la reproducción en animales, a dosis menores que la dosis terapéutica en humanos de 400 mg/día [con base en el área de superficie corporal (mg/m²)] mostró toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad, disminución del peso corporal, aumento de las variaciones estructurales, anomalías del comportamiento neurológico), pero sin efectos teratogénicos. Sin embargo, ya que la lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, existe un riesgo teórico de malformaciones en el feto humano cuando la madre está siendo tratada con un inhibidor de un folato durante el embarazo.

Los resultados de un amplio rango de pruebas sobre mutagenicidad indican que la lamotrigina no representa un riesgo genético para los humanos.

La lamotrigina no fue carcinogénica en estudios a largo plazo con ratas y ratones.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de Excipientes

Tabletas:

Lactosa
Celulosa microcristalina Povidona
Glicolato de almidón de sodio Amarillo de óxido de hierro (E172) Estearato de magnesio

Tabletas dispersables/masticables:

Carbonato de calcio
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución Silicato de magnesio y aluminio
Glicolato de almidón de sodio
Povidona Sacarina sódica
Sabor a grosella negra Estearato de magnesio

Vida de anaquel

La fecha de vencimiento está indicada en el empaque.

Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento o se detallan en el envase.

Manténgalo seco.

Proteger las tabletas dispersables/masticables de la luz.

Naturaleza y contenido del envase

Tabletas

LAMICTAL 25 mg está disponible en blíster de PVC/aluminio o blíster de PVC/aluminio a prueba de niños.

LAMICTAL 50 mg, 100 mg y 200 mg están disponibles en blíster de PVC/aluminio o blíster de PVC/aluminio/papel a prueba de niños.

Tabletas dispersables/masticables

LAMICTAL 2 mg está disponible en frascos de HDPE con cierre a prueba de niños/manipulaciones.

LAMICTAL 5 mg está disponible en blíster de PVC/PVdC/aluminio o frascos de HDPE con cierre de rosca continuo a prueba de niños/manipulaciones.

LAMICTAL 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg están disponibles en blíster de PVC/PVdC/aluminio o en blíster de PVC/PVdC/aluminio/papel a prueba de niños

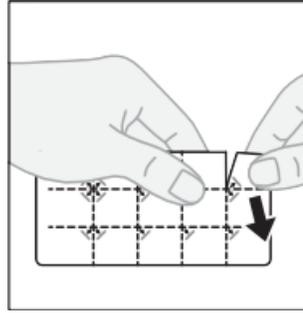
Incompatibilidades

No hay informe

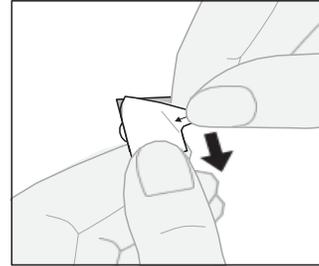
Uso y manejo

Las tabletas dispersables/masticables de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg pueden suministrarse con una función de apertura pelable a prueba de niños.

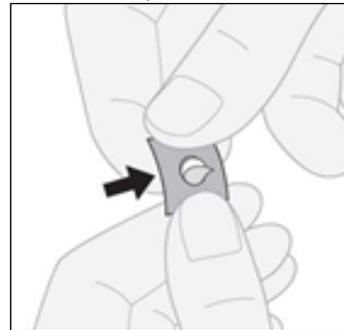
1. **Separe una tableta:** rasgue a lo largo de las líneas de corte para separar un "bolsillo" del blíster.



2. **Despegue la capa exterior:** comenzando en la esquina, levante y pele sobre el bolsillo.



3. **Empuje la tableta:** empuje suavemente un extremo de la tableta a través de la capa de aluminio.



No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Presentaciones

Lamictal 25 mg Comprimidos E.F. 28.288/17 Lamictal 50 mg Comprimidos E.F. 28.290/17 Lamictal 100 mg Comprimidos E.F. 28.289/17
Lamictal 5 mg Tabletas Dispersables/Masticables E.F. 31.689/17

Número de versión: GDS51/IP129 Fecha de emisión: 14 junio 2023