

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LAMOTRIGINA-100 mg
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	100,00 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S. A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ
Fabricante, país:	CRISTÁLIA PRODUCTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA., BRASIL.
Número de Registro Sanitario:	M-09-005-N03
Fecha de Inscripción:	22 de enero de 2009
Composición:	
Cada comprimido contiene	
lamotrigina	100,00 mg
lactosa monohidratada	160,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Epilepsia:

Adultos: Tratamiento de la epilepsia, como terapia de adición o monoterapia, en crisis parciales y/o generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut.

Niños: Está indicado para uso como terapia de adición en el tratamiento de la epilepsia, en crisis parciales y/o generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut.

No se recomienda la monoterapia inicial en pacientes pediátricos recién diagnosticados.

Una vez que se ha alcanzado el control de las crisis con la terapia combinada, los fármacos antiepilépticos concomitantes pueden ser discontinuados y el paciente puede continuar con Lamotrigina como monoterapia.

Enfermedad bipolar (adultos mayores de 18 años): Está indicado en la prevención de los trastornos del humor en pacientes con enfermedad bipolar, principalmente previniendo los episodios depresivos.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina.

Este medicamento está contraindicado en el embarazo y la lactancia materna. Contiene Lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Pacientes con Talasemia y alteraciones cardiovasculares.

Precauciones:

Se han reportado algunas reacciones adversas cutáneas en el uso de lamotrigina, las cuales generalmente se han presentado dentro de las primeras 8 semanas del tratamiento. La mayoría de las erupciones cutáneas han sido leves; sin embargo, se han reportado erupciones cutáneas serias, que pueden poner en peligro la vida e incluyen: Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica. La incidencia aproximada de erupciones cutáneas serias en adultos con las dosis recomendadas de lamotrigina es de 1 en 500. Aproximadamente la mitad de estos casos han sido reportados como SSJ (1 en 1000). Los estudios clínicos en los que se ha estudiado a los pacientes con enfermedad bipolar, la incidencia de erupción cutánea severa se ha observado con una incidencia de 1 en 1000, aproximadamente. El riesgo de erupciones cutáneas es mayor en niños que en adultos; datos disponibles clínicos sugieren que la incidencia en niños epilépticos que requirieron hospitalización estuvo en el rango de 1 en 300 a 1 en 100. En los niños, la presentación inicial de una erupción cutánea puede ser confundida con una infección; el médico debe considerar la posibilidad de una reacción medicamentosa en los niños que presenten síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las primeras ocho semanas de tratamiento. Adicionalmente, el riesgo global de erupción cutánea parece estar fuertemente Todos los pacientes (niños y adultos) que desarrollen una erupción cutánea deben ser evaluados con rapidez y el tratamiento con lamotrigina debe ser discontinuado inmediatamente a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el fármaco.

En un esquema combinado, cuando se discontinúen los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con lamotrigina, o bien cuando se adicionen otros fármacos a la monoterapia con lamotrigina, debe considerarse el efecto que pueda esto tener sobre la farmacocinética de lamotrigina. Lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, en consecuencia, existe la posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante el tratamiento a largo plazo.

En estudios utilizando dosis únicas de lamotrigina en sujetos con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas del fármaco no fueron alteradas en forma significativa; sin embargo, debe esperarse acumulación del metabolito glucurónido, por lo tanto, debe procederse con precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal.

Lamotrigina es eliminada principalmente por metabolismo hepático. No se han hecho estudios en pacientes con deterioro significativo de la función hepática. Hasta contar con esta información, no puede recomendarse el uso de lamotrigina en pacientes con insuficiencia hepática.

Lamotrigina no deberá ser administrada a pacientes que estén recibiendo alguna otra preparación que contenga lamotrigina.

Epilepsia: Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, la discontinuación brusca de Lamotrigina puede provocar crisis de rebote. A menos que por cuestiones de seguridad (por ejemplo, erupción cutánea) se requiera una discontinuación brusca, la dosis de lamotrigina debe ser reducida gradualmente durante un periodo de dos semanas.

Existen reportes en la literatura en relación a las crisis convulsivas severas incluyendo el "status epiléptico" que pueden dar lugar a rabdomiólisis, falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada, en algunas ocasiones, con resultados fatales. Se han presentado casos semejantes en asociación con el uso de lamotrigina.

Enfermedad bipolar: La posibilidad de un intento de suicidio está inherente en una enfermedad bipolar, y es necesaria una supervisión estrecha de los pacientes bajo tratamiento.

Carcinogénesis: En estudios efectuados a largo plazo en ratas y ratones, no hubo evidencia de carcinogénesis.

Mutagénesis: Resultados de un amplio rango de evaluaciones de mutagenicidad indican que el uso de lamotrigina no representa un riesgo genético para el hombre.

Teratogénesis: Los estudios de toxicología en animales en etapa reproductiva, con lamotrigina en dosis superiores a las terapéuticas en humanos, no se observaron efectos teratogénicos. Sin embargo, debido a que lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, existe el riesgo teórico de malformaciones fetales en el humano cuando la madre es tratada con inhibidores de ésta enzima durante el embarazo.

Fertilidad: La administración de lamotrigina no afectó la fertilidad en estudios de reproducción en animales. No existe experiencia del efecto de lamotrigina sobre la fertilidad humana.

Pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Tiene efecto antifólico por lo que se recomienda monitorear semestralmente a los pacientes con estudios hematológicos

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas se han dividido en dos secciones, la de epilepsia y la de enfermedad bipolar. Sin embargo, ambas secciones deben ser consultadas cuando se considere el perfil de seguridad de lamotrigina.

La siguiente clasificación ha sido utilizada para describir las reacciones adversas: Muy Común (> 1/10), Común (> 1/100, < 1/10), Poco Común (> 1/1,000, < 1/100), Raro (> 1/10,000, < 1/1,000), Muy Raro (< 1/10,000).

Epilepsia:

Reacciones en la piel y tejido subcutáneo:

Como monoterapia:

Muy común: erupción cutánea.

Raro: síndrome de Stevens Johnson.

Muy raro: necrólisis epidérmica tóxica.

El riesgo global de erupción cutánea parece estar fuertemente asociado con dosis iniciales altas de lamotrigina y el exceder la dosis recomendada en el escalamiento; uso concomitante de valproato, el cual prolonga la vida media promedio de lamotrigina casi al doble. La erupción cutánea ha sido también reportada como reacción de hipersensibilidad.

Reacciones en el tejido linfático y circulatorio:

Muy raro: alteraciones hematológicas incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis.

Las alteraciones hematológicas pueden o no estar asociadas a una reacción de hipersensibilidad.

Reacciones del sistema inmune:

Muy raro: síndrome de hipersensibilidad (incluye síntomas como, fiebre, linfadenopatía, edema facial, alteraciones hematológicas y hepáticas, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple).

Reacciones del sistema nervioso central:

Común: irritabilidad.

Poco común: agresión.

Muy raro: tics, alucinaciones, confusión.

Como monoterapia:

Muy común: cefalea.

Común: insomnio, somnolencia, temblor, vértigo.

Poco común: ataxia.

Reacciones oculares:

Muy común: diplopía, visión borrosa.

Raro: conjuntivitis.

Reacciones gastrointestinales:

Común: náusea, vómito, diarrea.

Reacciones hepatobiliares:

Muy raro: Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, daño hepático, falla hepática.

El daño hepático usualmente se presenta asociado a una reacción de hipersensibilidad; sin embargo, se han reportado casos aislados sin signos de hipersensibilidad.

Reacciones en el tejido musculoesquelético:

Muy raro: reacciones tipo lupus eritematoso.

Generales:

Común: Cansancio.

Enfermedad bipolar(Las reacciones adversas que se describen a continuación deben ser consideradas junto con las observadas en epilepsia cuando se vea el perfil de seguridad de la lamotrigina):

Reacciones en la piel y tejido subcutáneo:

Muy común: erupción cutánea.

Raro: síndrome de Stevens Johnson.

Cuando se tomaron en cuenta todos los estudios clínicos en enfermedad bipolar (controlados y no controlados) con lamotrigina, la reacción de erupción cutánea se observó en el 14% de los pacientes, mientras que en estudios controlados en pacientes con enfermedad bipolar, esta reacción ocurrió en el 9% de los pacientes y en el 8% de los pacientes que tomaron placebo.

Reacciones del sistema nervioso central:

Muy común: cefalea.

Común: agitación, somnolencia, vértigo.

Reacciones en el tejido musculoesquelético:

Común: artralgia.

Generales:

Común: dolor, dolor en la espalda.

Posología y método de administración:

Uso oral.

En epilepsia (monoterapia):

Adultos (mayores de 12 años de edad):

La dosis usual de mantenimiento (en 4 semanas de tratamiento) es de 100-200 mg/día, una vez al día, o bien, dividida en dos tomas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día para lograr la respuesta deseada. Debido al riesgo de erupción cutánea, no deben excederse las dosis de inicio ni durante el escalamiento subsecuente.

Terapia combinada en Epilepsia:

Adultos (mayores de 12 años de edad):

En pacientes que estén recibiendo Valproato con/sin otro fármaco antiepiléptico:100 mg-200 mg (una vez al día o divididos en dos dosis). Para llegar a la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse 25 mg - 50 mg cada 1-2 semanas.

En pacientes que estén recibiendo antiepilépticos(por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona):200 mg - 400 mg (divididos en dos dosis). Para llegar a la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse 100 mg cada 1-2 semanas.

Niños (de 2 a 12 años de edad): En pacientes bajo tratamiento con antiepilépticos donde se desconozca cualquier posible interacción farmacocinética con lamotrigina, debe emplearse el esquema de escalamiento de dosis recomendado para Lamotrigina con Valproato concomitante. Para asegurar que una dosis terapéutica sea mantenida, el peso del niño debe ser monitoreado y la dosis revisada de acuerdo a los cambios en el peso.

En pacientes que estén recibiendo valproato con/sin otros fármacos antiepilépticos:0,15 mg/kg (una vez al día, en las semanas 1 y 2 del tratamiento).0,3 mg/kg(una vez al día,en las semanas 3 y 4 del tratamiento).Incrementos de 0,3 mg/kg cada 1-2 semanas para llegar a la dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg (al día o dos veces al día) hasta un máximo de 200 mg/día.

En pacientes que estén recibiendo antiepilépticos(por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona):0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis,en las semanas 1 y 2 del tratamiento). 1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis,en las semanas 3 y 4 del tratamiento). Incrementos de 1,2 mg/kg cada 1 a 2 semanas para llegar a la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg-15 mg/kg (dividido en dos dosis)hasta un máximo de 400 mg/día.

Niños menores de 2 años de edad: Es insuficiente la información en relación al uso de lamotrigina en este grupo.

Recomendaciones generales de la dosis en epilepsia: Cuando los fármacos antiepilépticos concomitantes sean discontinuados para lograr la monoterapia de lamotrigina u otros medicamentos antiepilépticos sean añadidos al tratamiento con lamotrigina, debe considerarse el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina y la dosis debe ser ajustada apropiadamente.

En enfermedad bipolar:

Debido al riesgo de erupción cutánea, no debe excederse la dosis inicial ni de escalamiento subsecuente. Lamotrigina está recomendada en pacientes bipolares en riesgo de padecer futuros episodios depresivos.

El siguiente régimen de tratamiento debe ser seguido para prevenir los episodios depresivos recurrentes.

El régimen de transición involucra las dosis de escalamiento de lamotrigina a una dosis de mantenimiento (estabilización) a lo largo de 6 semanas, después de este tiempo se pueden discontinuar medicamentos psicotrópicos u otros medicamentos antiepilépticos, si se justifica clínicamente.

La terapia de adición debe ser considerada para la prevención de los episodios maníacos, ya que la eficacia de lamotrigina en manía no ha sido establecida en forma definitiva.

Adultos (mayores de 18 años de edad):

50 mg una vez al día o en dos dosis; 100 mg en la sexta y última semana de tratamiento.

En pacientes tomando antiepilépticos en donde la interacción farmacocinética con lamotrigina se desconozca, la dosis de escalamiento recomendada para lamotrigina con valproato debe ser usada.

La dosis de estabilización puede variar dependiendo de la respuesta clínica.

Tratamiento de discontinuación de Lamotrigina en enfermedad bipolar: En estudios controlados, no hubo aumento en la incidencia y severidad respecto a eventos adversos, después de la terminación en forma abrupta de la toma de Lamotrigina. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar su tratamiento con Lamotrigina sin reducción en la dosis.

Niños (menores de 18 años de edad): La seguridad y eficacia de Lamotrigina en enfermedad bipolar no han sido evaluadas en este grupo. Por lo tanto, no se puede recomendar un esquema de dosificación.

Recomendaciones generales de dosificación:

Cuando la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo, en niños –epilepsia solamente– o pacientes con daño hepático) no pueda ser dividida en tabletas múltiples de menor concentración, la dosis a ser administrada equivaldría a la concentración menor más cercana en tabletas enteras.

Pacientes ancianos (65 años o más): No es necesario ajustar la dosis de la recomendada. La farmacocinética de Lamotrigina en este grupo de edad no difiere mucho de las personas menores de 65 años.

Pacientes con daño hepático: Las dosis iniciales, de escalamiento y de mantenimiento deberán ser reducidas al 50 % en pacientes con daño hepático moderado (grado B), y al 75 % en pacientes con daño severo (grado C). Las dosis de escalamiento y mantenimiento deben ser ajustadas de acuerdo a la respuesta clínica.

Pacientes con daño renal: Se debe tener precaución en pacientes con daño renal. En aquellos con daño severo, las dosis iniciales de Lamotrigina, deben estar basadas en el régimen antiepiléptico; las dosis de mantenimiento reducidas pueden ser efectivas para los pacientes con disminución en la función renal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Reacciones en la piel y tejido subcutáneo:

Muy común: erupción cutánea.

Raro: síndrome de Stevens Johnson.

Cuando se tomaron en cuenta todos los estudios clínicos en enfermedad bipolar (controlados y no controlados) con lamotrigina, la reacción de erupción cutánea se observó en el 14% de los pacientes, mientras que en estudios controlados en pacientes con enfermedad bipolar, esta reacción ocurrió en el 9% de los pacientes y en el 8% de los pacientes que tomaron placebo.

Reacciones del sistema nervioso central:

Muy común: cefalea.

Común: agitación, somnolencia, vértigo.

Reacciones en el tejido musculoesquelético:

Común: artralgia.

Generales:

Común: dolor, dolor en la espalda.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Son insuficientes los datos disponibles con relación al uso de lamotrigina durante el embarazo para evaluar su seguridad. Al igual que la mayoría de los fármacos, lamotrigina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, los beneficios potenciales del tratamiento para la madre sean mayores que los posibles riesgos para el producto.

Lactancia: Existe información limitada del uso de lamotrigina durante la lactancia. Datos preliminares indican que lamotrigina pasa a la leche materna en concentraciones generalmente del orden de 40-60% de las concentraciones plasmáticas. En una pequeña muestra de niños que fueron alimentados con leche materna, las concentraciones séricas de lamotrigina alcanzaron niveles que pudieran tener un efecto farmacológico.

Los beneficios potenciales de la alimentación materna deben ser valorados contra los riesgos potenciales de la aparición de eventos adversos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos o utilizar maquinaria potencialmente peligrosa hasta saber si este medicamento no afecta su habilidad de realizar estas actividades.

Sobredosis:

Se han reportado en pocos casos, pacientes que recibieron entre 10 y 20 veces la dosis máxima terapéutica de lamotrigina. Las consecuencias clínicas no fueron severas, los signos y síntomas consistieron en nistagmo, ataxia, mareo, somnolencia, cefalea y vómito. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser hospitalizado y administrarse tratamiento de apoyo apropiado. Si está indicado, debe realizarse lavado gástrico.

Propiedades farmacodinámicas:

Resultados de estudios farmacológicos sugieren que Lamotrigina es un bloqueador de los canales de sodio. Produce un bloqueo dependiente del uso y del voltaje de la descarga repetitiva sostenida en las neuronas e inhibe la liberación patológica del glutamato (aminoácido que desempeña un papel clave en la generación de crisis epilépticas), además de inhibir los potenciales de acción evocados por el glutamato.

Absorción: Lamotrigina se absorbe en forma rápida y completa en el tracto gastrointestinal, con un efecto no significativo de metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan aproximadamente 2,5 horas después de la administración oral. El tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima se retarda ligeramente por la presencia de alimentos pero el grado de absorción no se modifica. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, que es la máxima dosis única ensayada. Hay considerable variación interindividual en las concentraciones máximas en estado estable, pero las concentraciones intraindividuales varían muy poco.

Distribución: La fijación a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%; es poco probable que al separarse la lamotrigina de éstas pueda provocar efectos tóxicos. El volumen de distribución es de 0,92 a 1,22 l/kg.

Metabolismo: La lamotrigina induce su propio metabolismo en un grado modesto, dependiendo de la dosis. Sin embargo, no hay evidencia de que lamotrigina afecte la

farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos y los datos sugieren que es improbable que se presenten interacciones entre lamotrigina y los fármacos metabolizados en el sistema enzimático del citocromo P-450.

Eliminación: El aclaramiento promedio en estado estable en adultos sanos es de 39 ± 14 ml/min. El aclaramiento de lamotrigina es principalmente por metabolismo con eliminación subsecuente de glucurónidos conjugados en orina. Menos del 10% es eliminado en forma intacta en la orina. Sólo aproximadamente el 2 % del fármaco es excretado en las heces. El aclaramiento y la vida media son independientes de la dosis. La vida media de eliminación promedio en adultos sanos es de 24 a 35 horas. Las UDP-glucuronil transferasas han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina. En un estudio de pacientes con Síndrome de Gilbert, el aclaramiento aparente promedio se redujo en un 32 % en comparación con los controles normales, pero los valores están dentro del intervalo de la población general.

La vida media de lamotrigina es afectada considerablemente por la medicación concomitante. Cuando se administra lamotrigina con fármacos inductores de enzimas, como carbamazepina y fenitoína, su vida media promedio se reduce a aproximadamente 14 horas y cuando se coadministra con valproato de sodio únicamente, aumenta a un valor de aproximadamente 70 horas.

Niños: El aclaramiento ajustado por el peso corporal es mayor en niños que en adultos, observándose los valores más altos en niños menores de cinco años. La vida media de lamotrigina es generalmente más corta en niños que en adultos, con un valor promedio de aproximadamente 7 horas cuando se administra con fármacos inductores de enzimas como carbamazepina y fenitoína, y aumentando a valores promedio de 45 a 50 h cuando se coadministra con valproato únicamente.

Ancianos: Hasta la fecha no se tienen estudios específicos de la farmacocinética de lamotrigina en pacientes de edad avanzada con epilepsia. Sin embargo, un estudio de dosis única, en 12 voluntarios sanos de 65 a 76 años de edad y un análisis poblacional de 144 pacientes, incluyendo 25 voluntarios de 65 y más años de edad indicaron que no se requieren ajustes de la dosis para los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: Se administró 100 mg de lamotrigina a 12 pacientes voluntarios con insuficiencia renal crónica, y otros pacientes sometidos a hemodiálisis. El promedio de aclaramiento fue de 0,42 ml/min/kg (pacientes con insuficiencia renal crónica); 0,33 ml/min/kg (entre las hemodiálisis) y 1,57 ml/min/kg (durante la hemodiálisis) comparado con 0,58 ml/min/kg en voluntarios sanos. La vida media fue de 42,9 horas (pacientes con insuficiencia renal crónica); 57,4 horas (entre las hemodiálisis) y 13 horas (durante la hemodiálisis), comparada con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio, aproximadamente un 20 % (rango = 5,6 a 35,1) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminada durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. Las dosis iniciales de lamotrigina en este grupo de pacientes debe basarse en el régimen de medicamentos antiepilépticos; las dosis de mantenimiento reducidas pueden ser efectivas para pacientes con daño renal importante.

Pacientes con insuficiencia hepática: Un estudio de farmacocinética que involucró 24 sujetos con varios grados de daño hepático y 12 individuos sanos como controles fue llevado a cabo. El promedio de aclaramiento para lamotrigina fue 0,31; 0,24 o 0,10 ml/min/kg en los pacientes con daño hepático grado A, B o C (Clasificación de Pugh) respectivamente, comparado con 0,34 ml/kg/min en los individuos sanos. Las dosis iniciales, de escalamiento y de mantenimiento deben ser reducidas al 50 % en pacientes con daño hepático moderado (grado B) y al 75 % en pacientes con daño hepático severo (grado C). Las dosis de escalamiento y mantenimiento deberán ser ajustadas de acuerdo a la respuesta clínica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2016.