

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LAMOTRIGINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	CRISTALIA PRODUCTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA., San Pablo, Brasil.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-005-N03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de enero de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Lamotrigina	100,0 mg
Lactosa monohidrata	160,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Lamotrigina es un medicamento antiepiléptico indicado para el tratamiento de crisis parciales tónico-clónicas generalizadas no controladas satisfactoriamente con otras drogas antiepilépticas.

### **Contraindicaciones:**

Lamotrigina está contraindicada para pacientes que demuestran hipersensibilidad a la lamotrigina o a otros componentes de su formulación. Este medicamento no debe ser usado en niños menores de 12 años.

### **Precauciones y Advertencias especiales:**

Los datos disponibles sugieren que si se excede la dosis recomendada en el inicio de la terapia, puede haber aumento de rash, lo que requerirá la retirada de la terapia. Esos rashes pueden ser graves y pueden implicar hospitalización y suspensión de la terapia con lamotrigina. Existen relatos poco frecuentes de casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociados a la terapia con lamotrigina. La incidencia de esos rashes es mayor en los niños que en los adultos.

El riesgo de rash puede aumentar con la administración concomitante de lamotrigina y ácido valproico por exceder las dosis iniciales o por exceder el aumento escalonado de las dosis. Sin embargo, hubo relatos de casos de rash en ausencia de esos factores. Casi todos los

casos de rashes asociados a la lamotrigina ocurrieron después de 2 a 8 semanas del inicio del tratamiento. Aún ocurrieron casos aislados después de un tratamiento prolongado.

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato-reductasa y, por lo tanto, existe la posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante tratamientos prolongados. Sin embargo, en períodos de hasta un año, la lamotrigina no provocó alteraciones significativas en la concentración de la hemoglobina, en el volumen corpuscular medio y en las concentraciones séricas de folato o de los glóbulos rojos.

Como ocurre con otros antiepilépticos, la suspensión abrupta de la lamotrigina puede provocar crisis de rebote. Este riesgo puede ser evitado con la reducción gradual de la dosis durante un periodo de dos semanas.

En estudios de dosis única en pacientes con insuficiencia renal terminal, las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina no fueron significativamente alteradas. Pero, como se espera que haya una acumulación del metabolito glucuronato, hay que ser cauteloso al utilizar la lamotrigina en pacientes con insuficiencia renal.

La lamotrigina es eliminada, primeramente, a través del metabolismo hepático. Los datos disponibles no son suficientes para recomendar su uso en pacientes con prejuicio significativo de la función hepática.

#### Mutagenicidad

Los resultados de los ensayos mutagénicos no indican riesgos genéticos en el hombre.

#### Carcinogenicidad

Los estudios de largo plazo con la lamotrigina no demostraron carcinogenicidad de largo plazo en roedores ni en ratones.

#### Fertilidad

La administración de lamotrigina no comprometió a la fertilidad humana.

#### Teratogenicidad

Por el hecho que la lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato-reductasa, existe un riesgo teórico de deformaciones fetales en seres humanos. Sin embargo, estudios de toxicología reproductora con lamotrigina en animales, con dosis superiores a las dosis terapéuticas indicadas para los seres humanos, no mostraron efectos teratogénicos.

#### **Efectos indeseables:**

En estudios clínicos doble-ciegos donde se adicionó lamotrigina a regímenes estándar de antiepilépticos, ocurrieron rashes cutáneos en hasta el 10% de los pacientes que tomaban el medicamento y en el 5% de los pacientes que tomaban placebo. Los rashes cutáneos provocaron la interrupción del tratamiento con lamotrigina en el 2% de los pacientes. El rash, normalmente, de aspecto maculopapular, aparece generalmente en hasta cuatro semanas después del inicio del tratamiento, ocurriendo la regresión con la interrupción del medicamento. Raramente se observaron rashes cutáneos graves, inclusive angioedema y síndrome de Steven-Johnson.

Otras reacciones adversas reportadas durante los estudios con lamotrigina añadida a regímenes estándar de antiepilépticos incluyeron: diplopía, visión borrosa, mareo, somnolencia, dolor de cabeza, falta de firmeza de movimiento, cansancio, disturbios gastrointestinales e irritación/agresividad.

#### Alteraciones en exámenes de laboratorio:

Aún no se conocen alteraciones en exámenes de laboratorio que sean desencadenadas por la lamotrigina.

#### **Posología y modo de administración:**

##### Adultos y niños con más de 12 años:

La dosis inicial de lamotrigina para pacientes que no estén tomando valproato sódico es de 50 mg, una vez por día, durante dos semanas, seguida de una dosis de 100 mg/día, administrados, divididos en dos tomas, durante dos semanas. Después, la dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es de 200 a 400 mg al día, administrados divididos en dos tomas. Para los pacientes que estuvieran recibiendo valproato sódico, la dosis inicial de lamotrigina debe ser de 25 mg en días alternos, durante dos semanas. Después, la dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima, es de 100 a 200 mg/día, administrados una vez por día o divididos en dos tomas.

## Dosis total diaria en mg/día:

	Sin valproato sódico	Con valproato sódico
1a y 2a semanas	50 mg, una vez por día.	25 mg, en días alternos.
3a y 4a semanas	100 mg, divididos en 2 tomas.	25 mg, una vez por día.
Dosis de mantenimiento	200 a 400 mg, divididos en 2 tomas.	100 a 200 mg, una vez por día o divididos en 2 tomas.

No se debe exceder las dosis iniciales recomendadas.

Niños con 12 años o menos:

Aún no hay información suficiente sobre el uso de lamotrigina en niños menores de 12 años.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No hay evidencias de que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas hepáticas oxidativas de metabolización de drogas. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y probablemente no presenta consecuencias clínicas significativas. Hubo relatos de aumento en las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos en algunos pacientes a pesar que los estudios controlados no demostraron ninguna evidencia de que la lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de drogas antiepilépticas administradas concomitantemente. Las evidencias de los estudios in vitro indican que la lamotrigina no disloca otras drogas antiepilépticas de los sitios de enlace con las proteínas. En un estudio con 12 voluntarias, la lamotrigina no afectó las concentraciones plasmáticas ni del etinilestradiol ni las del levonorgestrel después de la administración del anticonceptivo oral. Sin embargo, como ocurre con la introducción de otro tratamiento crónico en pacientes que están tomando anticonceptivos orales, cualquier alteración en el sangrado menstrual tiene que ser reportada al médico.

Los agentes antiepilépticos (tales como la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la primidona) que inducen las enzimas hepáticas de metabolización de drogas, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

El valproato sódico, que inhibe las enzimas hepáticas de metabolización de drogas, reduce el metabolismo de la lamotrigina.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

No existen datos suficientes para evaluar la seguridad del uso de la lamotrigina durante el embarazo. La lamotrigina solamente debe ser utilizada durante el embarazo de acuerdo con el criterio médico, si los beneficios para la madre justifican cualquier riesgo posible para el feto.

#### **Lactancia**

Estudios preliminares indican que la lamotrigina puede pasar para la leche humana. Como no se conocen los efectos de la lamotrigina en los lactantes, el amamantamiento durante el uso de lamotrigina no es recomendado.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:** No se recomienda manipular maquinarias o vehículos bajo la acción de este fármaco.

#### **Sobredosis:**

Aún no hay experiencias con sobredosis de lamotrigina, pero hay reportes de casos de sobredosis involucrando cantidades de hasta 15 g y/o concentraciones séricas muy elevadas de lamotrigina (mayores o iguales a 15 mcg/ml), siendo algunas fatales. Los síntomas relatados fueron, sedación, ataxia, diplopía, náusea, vómito, nistagmo, incremento de las crisis, disminución del nivel de conciencia, coma y disminución de la conducción intraventricular. No se conocen antidotos específicos para la lamotrigina. En caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado para recibir tratamiento adecuado de soporte. Los signos vitales tienen que ser monitoreados frecuentemente y el mismo tiene que estar bajo observación constante. Si fuera indicado, se puede inducir el vómito o

proceder al lavado gástrico. Hay que adoptar las medidas usuales de precaución para proteger las vías aéreas. Hay que considerar que la lamotrigina es rápidamente absorbida. Aún no se conoce si la hemodiálisis es efectiva para la remoción de la lamotrigina de la sangre.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: N03AX09 Antiepilépticos

**Mecanismo de acción**

Todavía no se conoce el mecanismo preciso de acción, a través del cual la lamotrigina ejerce su acción anti-convulsiva. Un mecanismo de acción propuesto envuelve un efecto en los canales del sodio. Estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que la lamotrigina inhibe los canales de sodio sensibles a la diferencia de potencial, estabilizando las membranas neuronales y, consecuentemente, modulando la transmisión pré-sináptica porque disminuye la liberación de aminoácidos excitables, especialmente el glutamato, que tiene un papel fundamental en el desencadenamiento de las crisis epilépticas.

La lamotrigina tuvo un efecto inhibitor débil en el receptor 5-HT<sub>3</sub> serotoninico (IC<sub>50</sub> = 18 µM). La lamotrigina no mostró alta afinidad (IC<sub>50</sub> > 100 µM) con los siguientes receptores: adenosina A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>; α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> y β adrenérgicos; dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>; GABA A y B, Histamina H<sub>1</sub>; kapa opioide, acetilcolina muscarínico y 5HT<sub>2</sub> serotoninico. Los estudios no consiguieron determinar un efecto de la lamotrigina sobre los canales de calcio sensibles a la dihidropiridina. El efecto de la lamotrigina sobre los receptores sigma opioides (IC<sub>50</sub> = 145 µM) es débil. La lamotrigina no inhibió el aumento de la norepinefrina, de la dopamina, de la serotonina o del ácido aspártico (IC<sub>50</sub> > 100 µM). Aún no se determinó la relevancia de estas informaciones en el uso humano. En ensayos destinados a evaluar los efectos de las drogas sobre el sistema nervioso central usando dosis de 240 mg de lamotrigina administradas en voluntarios adultos sanos, los resultados no se diferenciaron de los resultados obtenidos con placebo en cuanto que 1000 mg de fenitoína y 10 mg de diazepam comprometieron significativamente la buena coordinación motora visual y los movimientos oculares, aumentaron la inestabilidad corporal y produjeron efectos sedativos subjetivos. En otro estudio, dosis únicas orales de 600 mg de carbamazepina comprometieron significativamente la buena coordinación motora visual y los movimientos oculares, al mismo tiempo que aumentaron la inestabilidad corporal y la frecuencia cardiaca, en cuanto los resultados con lamotrigina en dosis de 150 mg y 300 mg no fueron diferentes de los resultados obtenidos con el placebo.

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

**Absorción**

La lamotrigina es absorbida rápida y completamente después de su administración oral, con metabolismo de primer paso no significativo (biodisponibilidad absoluta del 98%). La bio-disponibilidad no se queda alterada por la presencia de alimentos. El pico de concentración plasmática ocurre después de aproximadamente 2,5 horas después de la administración oral de la droga.

**Enlace proteico**

Datos de estudios *in vitro* indican que la lamotrigina se vincula en aproximadamente el 55% a las proteínas plasmáticas, en concentraciones en el plasma que varían entre 1 y 10 mgc/ml (10 mcg/ml corresponde a 4 a 6 veces la concentración plasmática observada en los análisis clínicos).

Como la lamotrigina se vincula poco con las proteínas plasmáticas, las interacciones clínicamente significativas con otras drogas a través de la competición por sitios de enlace proteico no son deseables, pero su desplazamiento probablemente no resulta en toxicidad. El enlace de la lamotrigina con las proteínas plasmáticas no se altera por la presencia de concentraciones terapéuticas de fenitoína, fenobarbital ni ácido

valproico. La lamotrigina no desplaza otras drogas antiepilépticas (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital) de los sitios de enlace proteico.

Distribución de la droga.

Se estima que el volumen medio de distribución de la lamotrigina después de su administración oral varía entre 0,9 y 1,3 L/kg. El volumen medio de la distribución es independiente de la dosis y es similar después de dosis simples o múltiples, sea en pacientes con epilepsia que en pacientes saludables. La lamotrigina se metaboliza predominantemente por conjugación del ácido glicurónico; El principal metabolito es un 2-N-glicoronio-conjugado, que es inactivo.

Después de la administración oral de 240 mg de <sup>14</sup>C-lamotrigina (15 µCi) para un pequeño grupo de voluntarios sanos, el 94% se recuperó en la orina y el 2% se recuperó en las heces, en un período de 168 horas. La lamotrigina es ampliamente metabolizada en el hombre y su metabolito principal es un N-glicuronídeo que es responsable por el 65% de la dosis recuperada en la orina. Más del 8% de la dosis fue recuperada en la orina de forma inalterada. La radiodetección por cromatografía líquida de alta resolución reveló la presencia de otro metabolito N-glicuronídeo en más o menos un décimo de la concentración del metabolito principal.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación en adultos saludables es de 29 horas y el perfil farmacocinético es lineal hasta 450 mg, la dosis única más elevada ensayada. La administración concomitante de medicamentos afecta significativamente la semivida de la lamotrigina, con un valor medio aproximado de 14 horas para fármacos inductores de enzimas como, por ejemplo, la carbamazepina y la fenitoína, aumentando para una media de aproximadamente 70 horas cuando es administrada concomitantemente solamente al valproato sódico.

Pacientes con insuficiencia renal

Voluntarios con insuficiencia renal crónica (*clearance* promedio de creatinina de 13 ml/min) y otros voluntarios en tratamiento con hemodiálisis recibieron una dosis de 100 mg de lamotrigina. La semivida plasmática fue de 42,9 horas en los voluntarios con insuficiencia renal crónica; 13,0 horas durante la hemodiálisis y 57,4 horas entre las sesiones de hemodiálisis, comparada a 26,2 horas en voluntarios saludables. En media, aproximadamente el 20% de la cantidad de lamotrigina presente en el organismo fue eliminada en la hemodiálisis durante una sesión de 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de la lamotrigina comparando el comportamiento de la droga en pacientes con comprometimiento hepático, variando entre moderada a grave y en pacientes sin comprometimiento hepático. El *clearance* aparente medio de la lamotrigina fue de 0,31, 0,24 y 0,10 ml/kg/min en pacientes con grado A, B y C (Clasificación de Child-Pugh) de comprometimiento hepático, respectivamente, comparado al 0,34 ml/kg/min en voluntarios saludables. La semivida media de la lamotrigina fue de 36, 60 y 110 horas en pacientes con comprometimiento hepático de grado A, B y C respectivamente y de 32 horas en pacientes saludables.

Inducción enzimática

No fueron evaluados sistemáticamente los efectos de la lamotrigina en las familias específicas de funciones mixtas de oxidasas e isoenzimas. Después de administraciones múltiples (150 mg dos veces por día) en voluntarios normales que no estaban tomando otros medicamentos, la lamotrigina indujo su propio metabolismo, resultando en una disminución del 25% en la semivida de eliminación y un incremento del 37% en la *clearance* plasmática aparente en estado de reposo,

comparado a los valores obtenidos de voluntarios saludables después de la administración de una dosis única. No surgieron evidencias de inducción de enzimas monooxigenasas en un nivel que implicase en interacciones clínicamente importantes con drogas metabolizadas por esas enzimas.

#### Niños con más de 12 años

En niños con más de 12 años, tomando antiepilépticos enzimático-inductores, la *clearance* plasmática aparente fue de 1,3 ml/min/kg. Con los antiepilépticos enzimático-inductores y ácido valproico, la *clearance* plasmática aparente fue de 0,5 ml/min/kg. En pacientes tratados con ácido valproico, la *clearance* plasmática aparente fue de 0,3 ml/min/kg.

#### Pacientes añosos

En un estudio de dosis simple de 150 mg lamotrigina, administrada en voluntarios con edad entre 65 y 76 años, los valores medios de *clearance* de la creatinina que se encontraron (61 ml/min) fueron similares a los valores encontrados en voluntarios saludables jóvenes en otros estudios.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de abril de 2019.