Latrigin 25/50/100/200

Lamotrigina
25/50/100/200 mg

Baliarda

Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina
Comprimidos dispersables ranurados

FORMULA
Latrigin 25:
Cada comprimido dispersable ranurado contiene:
Lamotrigina 25,0 mg
Excipientes: manitol, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, crospovidona, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.
Latrigin 50:
Cada comprimido dispersable ranurado contiene:
Lamotrigina 50,0 mg
Excipientes: manitol, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, crospovidona, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.
Latrigin 100:
Cada comprimido dispersable ranurado contiene:
Lamotrigina 100,0 mg
Excipientes: manitol, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, crospovidona, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.
Latrigin 200:
Cada comprimido dispersable ranurado contiene:
Lamotrigina 200,0 mg
Excipientes: manitol, povidona, sacarina sódica, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, crospovidona, óxido férrico amarillo, esencia de grosella, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA
Antiepiléptico (Código ATC: N03AX09).

INDICACIONES
Epilepsia:
Adultos y adolescentes a partir de 13 años:
- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut: como tratamiento complementario o como droga antiepiléptica de inicio.

Niños y adolescentes entre 2 y 12 años:
- Tratamiento complementario de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.
- Monoterapia de crisis de ausencia típica.

Trastorno Bipolar:
Adultos (a partir de 18 años):
- Prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I que experimenten predominantemente episodios depresivos.

Latrigin no está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o depresivos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES
ACCION FARMACOLOGICA
Estudios farmacológicos sugieren que lamotrigina es un bloqueante uso- y voltaje-dependiente de los canales de sodio sensibles al voltaje. Esto inhibe la descarga repetitiva continua de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (neurotransmisor que participa en la generación de las crisis epilépticas). Es probable que estos efectos contribuyan a las propiedades anticonvulsivantes de lamotrigina.
No se ha establecido el mecanismo por el cual lamotrigina ejerce su acción terapéutica en el trastorno bipolar, aunque es probable que la interacción con los canales de sodio voltaje-dependiente sea importante.
FARMACOCINETICA:
Absorción: lamotrigina se absorbe rápida y completamente en el intestino luego de la administración oral con un metabolismo de primer paso de escasa significación (biodisponibilidad absoluta: 98%). La ingesta simultánea con alimentos no afecta la biodisponibilidad. La concentración plasmática pico ocurre luego de las 2,5 horas de la administración. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, la dosis única más alta probada.
Distribución: el volumen de distribución aparente luego de la administración oral oscila entre 0,92 y 1,22 litros/kg. Lamotrigina se une a las proteínas plasmáticas en un 55%.
Biotransformación: las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las UDP-glucuronil transferasas y su metabolito mayoritario es el conjugado 2-N-glucurónido, que es inactivo.
Lamotrigina induce su propio metabolismo de forma modesta y dosis dependiente. No obstante, no existe evidencia de que lamotrigina afecte la farmacocinética de otras drogas antiepilépticas. Los datos sugieren que es poco probable la interacción entre lamotrigina y fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450.
Eliminación: el clearance de lamotrigina es primariamente metabólico con una eliminación posterior del glucurónido conjugado en orina. Menos del 10% se excreta como droga inalterada, solo un 2% se excreta en las heces. El clearance y la semivida son independientes de la dosis. La semivida plasmática aparente en sujetos sanos es de aproximadamente 33 horas (intervalo de 14 a 103 horas).
La semivida de eliminación de lamotrigina se ve ampliamente afectada por la medicación concomitante, se reduce aproximadamente a 14 horas cuando se administra con fármacos inductores de la glucuronidación (como carbamazepina, fenitoína) y se incrementa a 70 horas aproximadamente cuando se coadministra con valproato de sodio.
Poblaciones especiales:
Pacientes pediátricos: la vida media de eliminación es menor que en el adulto. Cuando lamotrigina es administrada conjuntamente con inductores enzimáticos (como carbamazepina, fenitoína), alcanza un valor promedio de aproximadamente 7 horas. Cuando se la asocia con valproato de sodio este valor asciende a 45 - 50 horas.
Pacientes de edad avanzada: el clearance de lamotrigina no varía de manera clínicamente relevante entre adultos jóvenes y pacientes de edad avanzada con epilepsia.
La farmacocinética de lamotrigina fue evaluada en 12 voluntarios de edad avanzada (dosis única de 150 mg), el clearance promedio fue de 0,39 ml/min/kg (rango 0,31 a 0,65 ml/min/kg).
Insuficiencia renal: la farmacocinética de lamotrigina se evaluó en pacientes con insuficiencia renal crónica y en pacientes que recibían hemodiálisis (dosis única 100 mg). Las vidas medias plasmáticas fueron de 42,9 horas en pacientes con insuficiencia renal crónica, de 13 horas durante la hemodiálisis y de 57,4 horas entre sesiones de hemodiálisis, en comparación con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio el 20% de la dosis es eliminada por hemodiálisis (sesión de 4 horas).
Insuficiencia hepática: la farmacocinética de lamotrigina fue evaluada en 24 individuos con insuficiencia hepática y comparada con la de 12 individuos sin insuficiencia hepática (dosis única de 100 mg). El clearance medio aparente de lamotrigina fue de 0,31, 0,24 y 0,10 ml/kg/min en pacientes con insuficiencia hepática grado A, B y C (Clasificación Child-Pugh), respectivamente, comparada con 0,34 ml/kg/min en el grupo control de voluntarios sanos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
Epilepsia:
La dosis inicial recomendada no se debe exceder y se debe respetar el aumento progresivo de las dosis, debido al riesgo de que se produzca una erupción cutánea (véase ADVERTENCIAS).
Cuando se discontinúe el tratamiento con drogas antiepilépticas administradas concomitantemente o cuando se administren otras drogas antiepilépticas a regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe considerar el efecto que éstas pueden tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (véase Interacciones medicamentosas).

Recomendaciones posológicas en adultos y adolescentes a partir de 13 años:

	Semana 1 y 2	***Semana 3 y 4***	***Dosis de mantenimiento***
Monoterapia	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 a 200 mg/día. (una vez al día o divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 50 a 100 mg como máximo, cada 1 a 2 semanas. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis de hasta 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Tratamiento complementario con inductores de la glucuronidación (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, lopinavir /ritonavir) en pacientes que NO toman valproato de sodio	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 a 400 mg/día. (divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 100 mg como máximo, cada 1 a 2 semanas. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis de 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
*Tratamiento complementario con fármacos que NO son inductores ni inhibidores de la glucuronidación ni con valproato de sodio**	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 a 200 mg/día. (una vez al día o divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 50 a 100 mg como máximo, cada 1 a 2 semanas.
Tratamiento complementario con valproato de sodio	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado día por medio)	25 mg/día (una vez al día)	100 a 200 mg/día. (una vez al día o divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 25 a 50 mg como máximo, cada 1 a 2 semanas.

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

Recomendaciones posológicas en niños de 2 a 12 años:

	Semana 1 y 2	***Semana 3 y 4***	***Dosis de mantenimiento***
Monoterapia en crisis de ausencia típica	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1 - 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada 1 o 2 semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
Tratamiento complementario: con valproato de sodio	0,15 mg/kg/día (una vez al día)	0,30 mg/kg/día (una vez al día)	1 a 5 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento se alcanza con incrementos de 0,3 mg/kg como máximo cada 1 a 2 semanas, hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.
Tratamiento complementario con inductores de la glucuronidación de lamotrigina (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, lopinavir /ritonavir) en pacientes que NO toman valproato de sodio.	0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	5 a 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento, se alcanza con incrementos de 1,2 mg/kg/día como máximo cada 1 a 2 semanas, hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 400 mg/día.
*Tratamiento complementario con fármacos que NO son inductores ni inhibidores de la glucuronidación ni con valproato de sodio**	0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	1 a 10 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Esta dosis de mantenimiento, se alcanza con incrementos de 0,6 mg/kg/día como máximo cada 1 a 2 semanas, hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día.

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

Se debe controlar el peso del niño para asegurar que se mantiene la dosis terapéutica y en caso de que se produzcan cambios en el peso del paciente, la dosis debe ajustarse. Es probable que los pacientes entre 2 y 6 años requieran una dosis de mantenimiento en el límite superior de la recomendada.
Una vez alcanzado el control epiléptico con el tratamiento complementario, las drogas antiepilépticas administradas de manera concomitante pueden ser retiradas y los pacientes pueden continuar en monoterapia con lamotrigina.
Niños menores de 2 años: la información sobre la eficacia y seguridad de lamotrigina como tratamiento complementario de crisis parciales en niños entre 1 mes y 2 años, es limitada. No se dispone de información en niños menores de 1 mes.
Trastorno Bipolar:
Adultos (a partir de 18 años):

	Semana 1 y 2	***Semana 3 y 4***	***Semana 5***	***Dosis de mantenimiento***
Monoterapia o tratamiento complementario con fármacos que NO son inductores ni inhibidores de la glucuronidación ni con valproato de sodio.	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	200 mg/día - dosis habitual para lograr una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Rango de dosis 100 - 400 mg/día.
Tratamiento complementario CON valproato de sodio.	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en día por medio)	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día - dosis habitual para lograr una respuesta óptima (una vez al día o divididos en dos dosis) Puede utilizarse una dosis máxima de 200 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica.
Tratamiento complementario con inductores de la glucuronidación (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, lopinavir /ritonavir) en pacientes que NO toman valproato de sodio.	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 mg/día (divididos en dos dosis)	300 mg/día en la semana 6, aumentando a la dosis habitual de 400 mg/día en la semana 7, si fuera necesario, para alcanzar la respuesta óptima (divididos en dos dosis).

* La dosis de estabilización a alcanzar será modificada y dependerá de la respuesta clínica.

Si luego de la estabilización del paciente, se discontinúa alguna de las medicaciones concomitantes, la dosis de lamotrigina debe ser ajustada de acuerdo al siguiente régimen posológico:

	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (anterior a la retirada)	*Semana 1 (inicio de la retirada)*	*Semana 2*	*A partir de la Semana 3*
Retirada de valproato de sodio, dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se retire valproato de sodio, la dosis de lamotrigina debe aumentar hasta el doble de la dosis de estabilización, sin superar un incremento de más de 100 mg/semana	100 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (divididos en dos dosis)	
	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día	Mantener esta dosis (400 mg/día)
Retirada de inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se retiren: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ ritonavir	400 mg/día	400 mg/día	300 mg/día	200 mg/día
	300 mg/día	300 mg/día	225 mg/día	150 mg/día
	200 mg/día	200 mg/día	150 mg/día	100 mg/día
Retirada de fármacos que NO inhiben o inducen significantemente la glucuronidación de lamotrigina:				
Cuando se retiren fármacos administrados concomitantemente que no inhiban o induzcan significantemente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día) (divididos en dos dosis) Rango de dosis 100 - 400 mg/día			
En pacientes que toman fármacos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el tratamiento recomendado de lamotrigina es, inicialmente, mantener la dosis y ajustar el tratamiento de lamotrigina basándose en la respuesta clínica.				

No se dispone de experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de lamotrigina después de administrar concomitantemente otros fármacos. Sin embargo, en base a estudios de interacción realizados con otros fármacos, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (antes de la adición)	*Semana 1 (empezando con la adición)*	*Semana 2*	*A partir de la Semana 3*
Al añadir valproato de sodio (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se administre con valproato con independencia del uso concomitante de otros medicamentos	200 mg/día	100 mg/día	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg/día	150 mg/día	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg/día	200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
Al añadir inductores de glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se añadan los siguientes fármacos: sin valproato: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	200 mg/día	200 mg/día	300 mg/día	400 mg/día
	150 mg/día	150 mg/día	225 mg/día	300 mg/día
	100 mg/día	100 mg/día	150 mg/día	200 mg/día
Al añadir fármacos que NO inhiben o inducen significantemente la glucuronidación de lamotrigina				
Cuando se administren otros fármacos que no inhiban o induzcan significantemente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día) Rango de dosis 100 - 400 mg/día			
En pacientes que toman fármacos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.				

Discontinuación del tratamiento en pacientes con trastorno bipolar: en estudios clínicos controlados, no hubo incremento en la incidencia, tipo o severidad de las reacciones adversas luego de la discontinuación abrupta de lamotrigina en comparación con placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden interrumpir el tratamiento con lamotrigina sin realizar una reducción gradual de la dosis.
Niños y adolescentes menores de 18 años: no se recomienda el uso de lamotrigina en menores de 18 años, debido a que en un estudio aleatorizado de retirada, se demostraron resultados de eficacia no significativos y un aumento de las notificaciones de suicidios.
Si la dosis calculada de lamotrigina no equivale a comprimidos enteros, la dosis que se debe administrar es la correspondiente al número más bajo de comprimidos enteros.
Reinicio del tratamiento: cuando se reinicie el tratamiento con lamotrigina, en pacientes que lo hayan suspendido por cualquier motivo, se debe evaluar la necesidad de realizar una titulación de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Esto se debe al riesgo de que se produzca una erupción cutánea grave relacionada con la administración de dosis iniciales elevadas o con una titulación a dosis superiores a las recomendadas para lamotrigina. Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo desde la última dosis (desde la interrupción del tratamiento), más se debe considerar realizar una titulación de la dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo de tiempo desde la suspensión de lamotrigina sobrepase en 5 veces la semivida de eliminación del medicamento, se debe volver a realizar una titulación a la dosis de mantenimiento, de acuerdo con la pauta posológica recomendada.
Se recomienda no reiniciar el tratamiento con lamotrigina en el caso de que los pacientes hayan interrumpido previamente el tratamiento debido a la aparición de erupciones cutáneas asociadas al mismo, a menos de que el beneficio potencial supere el riesgo.
Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada: no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis con respecto a la pauta recomendada.
Insuficiencia renal: en casos de insuficiencia renal terminal, las dosis iniciales de lamotrigina deben basarse en la medicación concomitante del paciente según se describe anteriormente; reducciones en las dosis de mantenimiento pueden ser efectivas en pacientes con insuficiencia renal significativa.
Insuficiencia hepática: la dosis inicial, de titulación y de mantenimiento deben reducirse generalmente un 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 75% en pacientes con insuficiencia hepática grave. La titulación de la dosis y la dosis de mantenimiento deben ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.
Mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales:
Inicio de tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que ya estén tomando la dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO estén tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina: puede ser necesario incrementar la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta el doble. Desde el inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, se recomienda incrementar la dosis de lamotrigina de 50 a 100 mg/día, cada semana, dependiendo de la respuesta clínica individual. No se debe superar este incremento de dosis, a menos que la respuesta clínica justifique la utilización de incrementos mayores. Antes y después de iniciado el tratamiento con anticonceptivos, se recomienda realizar mediciones de las concentraciones séricas de lamotrigina para confirmar que la concentración basal de ésta es correcta.

En caso necesario, se debe corregir la dosis de lamotrigina. En mujeres que tomen anticonceptivos hormonales cuya pauta posológica incluya una semana libre de toma del anticonceptivo, se debe llevar un seguimiento de los niveles de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento (los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo). Se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana libre de toma del anticonceptivo.
Discontinuación del tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que estén en tratamiento con dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO estén tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina: puede ser necesario reducir la dosis de mantenimiento de lamotrigina, como máximo, hasta la mitad de la dosis. Se recomienda realizar una reducción gradual de la dosis diaria de lamotrigina de 50 a 100 mg, cada semana (sin exceder el 25% de la dosis diaria total por semana) durante un período de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique lo contrario. Se recomienda realizar mediciones de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después de iniciado el tratamiento con anticonceptivos hormonales, para confirmar que la concentración basal de lamotrigina se mantiene. En mujeres que deseen dejar de tomar anticonceptivos hormonales cuya pauta posológica incluye una semana de intervalo libre de toma del anticonceptivo, se debe realizar un seguimiento de los niveles séricos de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento (los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo). La evaluación de los niveles de lamotrigina no se debe realizar en la primera semana después de la interrupción permanente del anticonceptivo.
Inicio de tratamiento con lamotrigina en pacientes que estén tomando anticonceptivos hormonales: la titulación de la dosis debe seguir las pautas recomendadas como se indica en las tablas.
Inicio y discontinuación del tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que estén en tratamiento con dosis de mantenimiento de lamotrigina y tomen inductores de la glucuronidación de lamotrigina: no es necesario realizar ajustes de la dosis recomendada de mantenimiento de lamotrigina.
Uso con atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir: cuando se añade lamotrigina a un tratamiento de atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, no es necesario realizar ajustes en la titulación de la dosis recomendada de lamotrigina. En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, puede ser necesario un incremento en la dosis de lamotrigina si se añade atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir o una disminución de aquella, si se suspende el tratamiento con estos fármacos. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de lamotrigina antes y durante las 2 semanas posteriores al inicio o a la discontinuación del tratamiento con atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, para evaluar si es necesario realizar un ajuste en la dosis de lamotrigina.
Modo de administración:
Los comprimidos pueden tragarse enteros, masticarse o dispersarse en agua o jugo de fruta diluido.
Si los comprimidos son masticados, beber una pequeña cantidad de líquido para ayudar a su deglución.
Para dispersar el comprimido, colocarlo en un pequeño volumen de agua o jugo de fruta diluido (al menos suficiente para cubrir el comprimido entero) en un vaso o cuchara. Luego de aproximadamente 1 minuto, cuando los comprimidos están completamente disgregados, agitar y consumir la totalidad del líquido inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a lamotrigina o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:
Erupción cutánea: se han notificado casos de aparición de reacciones adversas cutáneas, generalmente en las primeras 8 semanas de iniciado el tratamiento, en su mayoría de carácter leves y de resolución espontánea. Asimismo, se han notificado casos de erupciones cutáneas graves que requirieron hospitalización y la discontinuación de lamotrigina. Entre ellas se incluyen, reacciones cutáneas potencialmente mortales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) también conocido como síndrome de hipersensibilidad (véase REACCIONES ADVERSAS).
En estudios clínicos con adultos en los que se usaron las recomendaciones de dosificación de lamotrigina, la incidencia de aparición de erupciones cutáneas graves fue de aproximadamente 1 de cada 500 pacientes con epilepsia. De los cuales aproximadamente la mitad fueron notificados como síndrome de Stevens-Johnson (1 de cada 1000). Mientras que, en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de erupción cutánea grave fue de aproximadamente 1 de cada 1000.
El riesgo de que se produzca una erupción cutánea parece estar asociado con:
- la administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas y una titulación de dosis con dosis por encima de las recomendadas.
- el uso concomitante de valproato de sodio.
Se debe tener precaución cuando se use lamotrigina en pacientes con antecedentes de alergia o a erupciones cutáneas debido a otras drogas antiepilépticas, dado que la frecuencia de aparición de erupciones cutáneas no graves luego del tratamiento con lamotrigina, fue aproximadamente 3 veces mayor en estos pacientes en comparación con los que no tenían antecedentes.
Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen asiático (principalmente chinos Han y tailandeses) está asociado al riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica durante el tratamiento con lamotrigina. Si se ha detectado que el paciente es HLA-B*1502 positivo, se debe considerar cuidadosamente el riesgo de usar lamotrigina.
Cuando el paciente se encuentre bajo tratamiento con lamotrigina y desarrolle una erupción cutánea, éste debe ser examinado lo antes posible y se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento, a menos que la erupción no esté relacionada con el mismo. En pacientes que con anterioridad hayan interrumpido el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas, no se recomienda reiniciar el mismo, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo. Si el paciente ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica o DRESS por el uso de lamotrigina, no se debe reiniciar el tratamiento con lamotrigina.
Asimismo, se han notificado casos de erupción cutánea como parte del DRESS, asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías en sangre, hígado, riñón y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, dar lugar a una coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (como fiebre, linfadenopatía), incluso cuando la erupción cutánea no es evidente. Por lo tanto, se debe evaluar inmediatamente al paciente e interrumpir el tratamiento en caso de que aparezcan dichos signos y síntomas y no se pueda establecer una etiología alternativa.
En la mayoría de los casos, al discontinuar el tratamiento la meningitis aséptica fue reversible, pero hubo casos de recurrencia al exponerse nuevamente a lamotrigina. La reexposición dio lugar a una aparición rápida de los síntomas que con frecuencia fueron más graves. Por lo tanto, no se debe reiniciar el tratamiento con lamotrigina en pacientes que lo hayan interrumpido debido a una meningitis aséptica asociada a un tratamiento previo con lamotrigina.
Fotosensibilidad: se han notificado casos de fotosensibilidad asociada al uso de lamotrigina. Se observó que la reacción se produce con dosis alta (400 mg o más), debido al aumento de la dosis o a una rápida titulación ascendente. Asimismo, se sospecha de fotosensibilidad asociada a lamotrigina, en pacientes que muestran signos de fotosensibilidad (semejantes a quemadura solar). Por lo tanto, se debe evaluar la conveniencia de interrumpir el tratamiento. Si el uso de lamotrigina está justificado clínicamente, se debe aconsejar al paciente que evite la exposición al sol, a la luz UV artificial y que tome medidas de protección (vestimenta adecuada y protector solar).
Población pediátrica: el riesgo de que se produzcan erupciones cutáneas graves en niños es mayor que en los adultos. Los datos disponibles de estudios clínicos sugieren que la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con hospitalización en niños con epilepsia varía de 1 de cada 300 a 1 de cada 100.
La aparición inicial de una erupción cutánea, se puede confundir con una infección. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de que se esté produciendo una reacción adversa al tratamiento con lamotrigina, en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las 8 primeras semanas de tratamiento.
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH): se han notificado casos de LHH en pacientes tratados con lamotrigina. Se caracteriza por presentar signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia, anomalías de la

función hepática y la coagulación. Generalmente los síntomas aparecen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal.
Se debe informar al paciente sobre los síntomas asociados con la LHH y, sobre la importancia de buscar inmediata atención médica, si experimenta alguno de ellos mientras recibe tratamiento con lamotrigina.
Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considerar el diagnóstico de LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender inmediatamente a menos que se pueda establecer una causa alternativa.
Ideación y comportamiento suicida: las drogas antiepilépticas, incluyendo lamotrigina, pueden aumentar el riesgo de ideación o de comportamientos suicida en los pacientes, cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescriptas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que esto suceda.
En pacientes con trastorno bipolar puede producirse un empeoramiento de los síntomas depresivos y/o tendencias suicidas emergentes, independientemente de que estén usando medicación para el trastorno bipolar, incluyendo lamotrigina. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a aquellos pacientes que estén en tratamiento con lamotrigina para el trastorno bipolar y que presenten un empeoramiento clínico (incluso que desarrollen nuevos síntomas) y tendencias suicidas. En especial, al inicio del tratamiento y cuando se realicen ajustes de la dosis.
Se recomienda tener precaución al cambiar el régimen de tratamiento, incluso si se discontinua la medicación en pacientes que experimenten un empeoramiento clínico y/o ideación/comportamiento suicida emergente, especialmente si estos síntomas son graves, de brusca aparición o si no formaban parte de los síntomas presentes en el paciente.

PRECAUCIONES:
Relacionadas con la epilepsia: al igual que con otras drogas antiepilépticas, una supresión brusca de lamotrigina puede desencadenar una crisis epiléptica por efecto rebote. En consecuencia, a menos que una discontinuación brusca sea necesaria como medida de seguridad (como aparición de erupciones cutáneas) el tratamiento debe discontinuarse progresivamente en un período de 2 semanas.
Se han descrito casos en los que las crisis convulsivas graves, incluyendo estado epiléptico, pueden dar lugar a rabdomiolisis, falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada, a veces con resultado fatal. Casos similares han ocurrido en asociación con el uso de lamotrigina.
Se ha podido observar un empeoramiento clínicamente significativo de la frecuencia de crisis convulsivas, en lugar de una mejoría. Por lo tanto, en pacientes que presenten más de un tipo de crisis, se debe valorar el beneficio observado en un tipo de crisis concreto respecto al empeoramiento de cualquier otro tipo de crisis.
La administración de lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas.
Los datos mostraron que las respuestas de la administración de lamotrigina en combinación con inductores enzimáticos fueron menores en comparación con las respuestas de la administración de lamotrigina junto con drogas antiepilépticas que no sean inductores enzimáticos. Se desconoce la razón de este efecto.
En pacientes pediátricos que usen lamotrigina para el tratamiento de las crisis de ausencia típica, puede que la eficacia del tratamiento no se mantenga en todos los pacientes.
Relacionadas con el trastorno bipolar, en menores de 18 años: el tratamiento con antidepresivos se asocia con un incremento del riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.
Anticonceptivos hormonales:
Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamotrigina: la administración de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) aumenta hasta aproximadamente el doble el clearance de lamotrigina dando lugar a una disminución de la concentración de ésta, el cual se asocia con una pérdida del control de las crisis epilépticas. Por lo tanto, para conseguir una respuesta terapéutica máxima, en la mayoría de los casos, luego de la titulación de la dosis puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento de lamotrigina más altas (hasta el doble). Cuando se suspende el tratamiento con anticonceptivos hormonales, el clearance de lamotrigina puede reducirse a la mitad, provocando un aumento en las concentraciones de esta, y la aparición de reacciones adversas relacionados con la dosis. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes.
En mujeres que no están tomando un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y están tomando un anticonceptivo hormonal que incluye una semana libre del tratamiento anticonceptivo, durante esa semana se producirán aumentos graduales transitorios de los niveles de lamotrigina. En consecuencia, dichos cambios en los niveles de lamotrigina pueden asociarse con reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin semana de intervalo libre de toma de anticonceptivo (como anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales).
No se han estudiado las interacciones entre lamotrigina y otros anticonceptivos orales o tratamientos de terapia hormonal sustitutiva, aunque éstos pueden modificar de forma similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.
Efectos de lamotrigina sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales: en un estudio con voluntarias sanas, luego de la administración concomitante de lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación de etinilestradiol/levonorgestrel) se ha observado un leve aumento en el clearance de levonorgestrel y cambios en los niveles séricos de FSH y LH. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en pacientes que tomen preparados hormonales y lamotrigina de forma conjunta. Se debe solicitar a las pacientes que informen a su médico cualquier cambio producido en el patrón de sangrado menstrual, como la aparición de hemorragia.
Dihidrofolato reductasa: lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por lo que se puede esperar una interferencia con el metabolismo del folato luego de un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, en tratamientos de hasta un año, no se ha constatado una modificación significativa de la concentración de hemoglobina, del volumen eritrocitario promedio, o de la concentración de folato sérico o eritrocitario. En un estudio, la concentración de folato eritrocitario no presentó ninguna modificación en el control efectuado al cabo de 5 años de tratamiento.
ECG tipo Brugada y otras anomalías en el ritmo y la conducción cardíaca: en pacientes tratados con lamotrigina, se han notificado casos de alteración arritmogénica del segmento ST, la onda T y de un patrón típico del ECG de Brugada. En estudios *in vitro*, en pacientes con enfermedad cardíaca, lamotrigina podría ralentizar la conducción ventricular (ensanchamiento del QRS) e inducir proarritmias a concentraciones terapéuticamente relevantes. Lamotrigina se comporta como un agente antiarrítmico débil de clase IB, con riesgos potenciales asociados a eventos cardíacos graves o mortales. El uso concomitante con otros bloqueadores de los canales de sodio puede aumentar aún más los riesgos. En individuos sanos, a dosis terapéuticas de hasta 400 mg/día, lamotrigina no ralentizó la conducción ventricular ni causó prolongación del intervalo QT.
En pacientes con enfermedad cardíaca estructural o funcional clínicamente importante (como el síndrome de Brugada u otras canalopatías cardíacas, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, bloqueo cardíaco o arritmias ventriculares), si el tratamiento con lamotrigina es necesario, se debe considerar una consulta con un cardiólogo antes de iniciarlo.
Efecto sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar maquinaria: dado que la respuesta a los antiepilépticos varía de un sujeto a otro, el paciente debe consultar a su médico sobre aspectos específicos relacionados con la conducción y la epilepsia. En estudios clínicos realizados con lamotrigina, se reportaron reacciones adversas de carácter neurológico (como mareo, diplopía). Por lo tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta el tratamiento con lamotrigina, antes de conducir automóviles o de utilizar maquinaria.
Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: en estudios a dosis única, en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, dado que es esperable que se produzca una acumulación

del metabolito glucurónido.
Mujeres en edad fértil: cuando una mujer decida quedar embarazada, se debe reevaluar el tratamiento con drogas antiepilépticas. En mujeres que estén cursando un embarazo y que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con drogas antiepilépticas no se debe interrumpir de manera brusca dado que esto podría dar lugar a la aparición de convulsiones y generar graves consecuencias para la madre y el feto. Siempre que sea posible, se debe usar monoterapia, dado que la terapia con múltiples drogas antiepilépticas podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas.
Embarazo: los datos de estudios epidemiológicos en un numero importante de mujeres embarazadas expuestas a un tratamiento con lamotrigina (monoterapia) durante el primer trimestre del embarazo, no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves incluyendo hendidura oral. Estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo.
Si durante el embarazo se considera necesario el tratamiento con lamotrigina, se recomienda administrar la menor dosis terapéutica posible.
Lamotrigina tiene un ligero efecto inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que puede producir un aumento del riesgo de daño embriofetal debido a la reducción de los niveles de ácido fólico. Se puede considerar administrar ácido fólico en mujeres embarazadas, durante las primeras etapas del embarazo.
Los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de lamotrigina y/o el efecto terapéutico. La disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina durante el embarazo, conllevan a un riesgo potencial de pérdida del control de las crisis epilépticas. Luego del nacimiento, los niveles de lamotrigina pueden aumentar rápidamente con el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionados con la dosis. Por lo tanto, las concentraciones séricas de lamotrigina deben ser monitoreadas antes y durante el embarazo, e incluso después del nacimiento. Puede ser necesario ajustar la dosis para mantener la respuesta clínica.
Lactancia: la experiencia indica que lamotrigina pasa a la leche materna a concentraciones muy variables, dando lugar a niveles totales de lamotrigina en niños de hasta aproximadamente el 50% de los niveles en la madre. Por lo tanto, en algunos niños alimentados con leche materna, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden alcanzar niveles a los que aparecen efectos farmacológicos.
Se debe valorar el posible beneficio de la lactancia materna frente al riesgo de reacciones adversas para el recién nacido. En caso de que una mujer decida alimentar con leche materna durante el tratamiento con lamotrigina, se debe monitorear la aparición de reacciones adversas en el recién nacido (como sedación, erupción cutánea y escasa ganancia de peso).
Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años con trastorno bipolar. No se dispone de datos sobre el efecto de lamotrigina en el crecimiento, maduración sexual y cognitiva, desarrollo emocional y del comportamiento en niños.
Interacciones medicamentosas:
Estudios de interacción se han realizado sólo en adultos. Se ha comprobado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las UDP-glucuronil transferasas. Los fármacos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar al clearance aparente de lamotrigina. Inductores fuertes o moderados de la enzima del citocromo P450 (CYP3A4), que también inducen a las UGTs, pueden aumentar el metabolismo de lamotrigina. No hay evidencia de que lamotrigina induzca o inhiba de manera clínicamente significativa a las enzimas del citocromo P450. Lamotrigina induce su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y es poco probable que tenga consecuencias clínicamente significativas.
A continuación, se presentan los efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina.

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina (aumentan la concentración de lamotrigina)	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (disminuyen la concentración de lamotrigina)	Fármacos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (tienen poco o ningún efecto en la concentración de lamotrigina)
Valproato	Fenitoína	Oxcarbazepina
	Carbamazepina	Felbamato
	Fenobarbital	Gabapentina
	Primidona	Levetiracetam
	Rifampicina	Pregabalina
	Lopinavir/ritonavir	Topiramato
	Etinilestradiol/levonorgestrel en combinación	Zonisamida
	Atazanavir/ritonavir	Litio
		Bupropión
		Olanzapina
		Aripiprazol

- Interacciones con fármacos antiepilépticos:
Valproato: inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduciendo su metabolismo y, por ende, aumenta casi al doble el valor medio de su semivida. En pacientes que se encuentren en tratamiento concomitante con valproato, se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado.
Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona: inducen las enzimas responsables del metabolismo hepático de fármacos, inducen la glucuronidación de lamotrigina y aumentan su metabolismo. Se han notificado reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central (como mareo, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas), en pacientes bajo tratamiento con lamotrigina a los que se les administró carbamazepina. Estas reacciones normalmente desaparecen cuando se reduce la dosis de carbamazepina.
Oxcarbazepina: se ha observado que la administración concomitante de lamotrigina y oxcarbazepina produce una disminución de los niveles de lamotrigina. Sin embargo, en un estudio se demostró que la terapia combinada de lamotrigina (200 mg) y oxcarbazepina (1200 mg) no alteró el metabolismo de lamotrigina ni viceversa. Por lo tanto, se recomienda que en pacientes que reciben terapia concomitante con oxcarbazepina, se debe usar la pauta de tratamiento para lamotrigina en terapia sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina.
Felbamato: en un estudio realizado con voluntarios sanos, la coadministración de felbamato (1200 mg, dos veces al día) junto con lamotrigina (100 mg, dos veces al día, durante 10 días) no produjo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de lamotrigina.
Gabapentina: sobre la base de un análisis retrospectivo de los niveles plasmáticos de lamotrigina en pacientes que recibieron lamotrigina con y sin gabapentina, la administración concomitante de gabapentina no parece modificar el clearance aparente de lamotrigina.
Levetiracetam: la determinación de las concentraciones séricas de ambos fármacos durante estudios clínicos controlados con placebo, indican que lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam ni viceversa.
Pregabalina: en estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se vieron afectadas con la administración concomitante de pregabalina (200 mg, tres veces al día). No existen interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.
Topiramato: no modifica las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. La administración de lamotrigina dio lugar a un aumento de la concentración de topiramato del 15%.
Zonisamida: en un estudio en pacientes con epilepsia, se administró conjuntamente zonisamida (200-400 mg/día) y lamotrigina (150-500 mg/día) durante 35 días, sin efectos significativos en la farmacocinética de lamotrigina.
Lacosamida: en estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis de inicio parcial, la administración concomitante con lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó a las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.
Perampanel: en estudios clínicos controlados con placebo, la administración conjunta con perampanel (dosis más alta evaluada: 12 mg/día) en pacientes con crisis de inicio parcial y con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, aumentó el clearance de lamotrigina en menos de un 10%.
Otras drogas antiepilépticas: aunque se han notificado cambios en las concentraciones plasmáticas de otras drogas antiepilépticas, en estudios clínicos controlados no se ha observado que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas antiepilépticas cuando se administran concomitantemente. Estudios *in vitro* indican que lamotrigina no desplaza a otras drogas antiepilépticas de su lugar de unión a las proteínas plasmáticas.
Interacciones con psicofármacos:
Litio: en voluntarios sanos (n=20), la farmacocinética de litio (2 g, dos veces al día) no se modificó por la coadministración de 100 mg/día de lamotrigina, durante 6 días.
Bupropión: la farmacocinética de una dosis única de 100 mg de

lamotrigina (en 12 voluntarios sanos) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo cuando se coadministró bupropión (dosis múltiples). Solamente se observó un ligero incremento en el ABC del glucurónido de lamotrigina

Olanzapina: el ABC y la C_{max} de lamotrigina se redujeron en promedio un 24% y 20%, respectivamente, luego de la adición de olanzapina (15 mg, una vez al día) al tratamiento con lamotrigina (200 mg, una vez al día) en voluntarios sanos. La administración de 200 mg de lamotrigina no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Risperidona: la administración de dosis múltiples de 400 mg/día de lamotrigina no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de risperidona administrada en una única dosis de 2 mg, en 14 voluntarios adultos sanos. Tras la administración conjunta de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios notificaron somnolencia en comparación con 1 de cada 20 cuando se administró sólo risperidona, y no se notificó ningún caso cuando se administró solo lamotrigina.

Aripiprazol: en un estudio de 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I, que recibieron un régimen establecido de lamotrigina (100-400 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a 30 mg/día, durante un período de 7 días y se continuó una vez al día, durante 7 días más. Se observó una disminución media en la C_{max} y en el ABC de lamotrigina de aproximadamente un 10%.

Otros psicotrópicos agregados a lamotrigina: estudios *in vitro* indican que la formación del principal metabolito de lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio mínimamente inhibida por la incubación conjunta con amitriptilina, bupropión, clonazepam, haloperidol o lorazepam. Los resultados de las pruebas *in vitro* también sugieren que el metabolismo de lamotrigina es poco probable que se vea inhibido por clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona. Los resultados de un estudio de metabolismo de bufuralol en microsomas hepáticos humanos, sugieren que lamotrigina no reduce el clearence de fármacos metabolizados predominantemente por el CYP2D6.

Interacciones con anticonceptivos hormonales:

Efecto de los anticonceptivos hormonales sobre lamotrigina: en un estudio en 16 voluntarias, una preparación anticonceptiva oral conteniendo 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel, incrementó el clearance aparente de lamotrigina al doble con una disminución del ABC del 52% y de la C_{max} del 39%. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron de forma gradual durante la semana de "intervalo libre de toma de anticonceptivo", siendo las concentraciones predosis al final de dicha semana, de una media aproximadamente 2 veces superior al período de terapia concomitante. No es necesario ajustar la pauta recomendada de la titulación de la dosis de lamotrigina únicamente por el uso de anticonceptivos hormonales, pero la dosis de mantenimiento de lamotrigina necesita ser aumentada o disminuida en la mayoría de los casos cuando se inicia o se interrumpe el uso de anticonceptivos orales.

Efecto de lamotrigina sobre los anticonceptivos orales: la coadministración de lamotrigina (300 mg/día) no afectó la farmacocinética del componente etinilestradiol en un anticonceptivo oral que contiene 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel. Sin embargo, se observó una disminución en el ABC y la C_{max} del componente levonorgestrel del 19% y 12%, respectivamente. La medición de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 voluntarias, aunque la medición de la concentración plasmática de FSH, LH y estradiol indicó cierta pérdida de la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-ovario.

No se han realizado estudios de estos efectos con otras dosis de lamotrigina diferentes a 300 mg/día, ni con otros preparados hormonales femeninos.

Interacciones con otros fármacos:

Rifampicina: en un estudio realizado en 10 voluntarios varones, rifampicina (600 mg/día, durante 5 días) incrementó significativamente el clearance y disminuyó la vida media de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento concomitante con rifampicina, deben seguir un régimen de tratamiento adecuado.

Lopinavir/Ritonavir: en un estudio realizado con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo a la mitad la concentración plasmática de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. Por lo tanto, se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado en pacientes que reciben terapia concomitante con lopinavir/ritonavir.

Atazanavir/Ritonavir: en un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) durante 9 días redujo el ABC y la C_{max} de lamotrigina en plasma (dosis única de 100 mg) una media de un 32% y un 6%, respectivamente. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con atazanavir/ritonavir, se debe utilizar una pauta posológica apropiada.

Paracetamol: en un estudio en voluntarios sanos, 1 g de paracetamol (4 veces al día) redujo el ABC y la C_{min} plasmáticos de lamotrigina en un promedio del 20% y 25%, respectivamente.

Fármacos que se excretan por vía renal y que son substratos del transportador de cationes orgánicos 2 (TCO_2): los datos de un estudio *in vitro* demuestran que lamotrigina, pero no su metabolito 2-N-glucurónido, es un inhibidor del transportador TCO2 a concentraciones con potencial relevancia clínica. La coadministración de lamotrigina con medicamentos que se excretan por vía renal y que son substratos de TCO_2 (como metformina, gabapentina, vareniclina), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Aunque la significancia clínica de esto no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se coadministren estos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS:

La frecuencia de las reacciones adversas, se basa en estudios clínicos controlados, realizados en pacientes con epilepsia (monoterapia)* y en pacientes con trastorno bipolar+. Cuando la frecuencia entre los estudios clínicos en epilepsia y en trastorno bipolar es diferente, se muestra la frecuencia más conservadora:

Hematológicas: Muy raras: anormalidades hematológicas (incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfohistiocitosis hemofagocítica. *De frecuencia desconocida:* linfadenopatía.

Inmunológicas: Muy raras: síndrome de hipersensibilidad. *De frecuencia desconocida:* hipogammaglobulinemia.

Psiquiátricas: Frecuentes: agresión, irritabilidad. *Muy raras:* confusión, alucinaciones, tics (tics motores y/o verbales). *De frecuencia desconocida:* pesadillas.

Neurológicas: Muy frecuentes: dolor de cabeza*+. *Frecuentes:* somnolencia*+, mareo*+, temblor*, insomnio*, agitación+. *Poco frecuentes:* ataxia*. *Raras:* nistagmo*. *Muy raras:* inestabilidad, alteraciones en el movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis*, aumento en la frecuencia de convulsiones. *Raras:* meningitis aséptica.

Visuales: Poco frecuentes: diplopía*, visión borrosa*. *Raras:* conjuntivitis.

Gastrointestinales: Frecuentes: náuseas*, vómitos*, diarrea*, sequedad bucal+.

Hepatobiliares: Muy raras: falla hepática, insuficiencia hepática, aumento en los valores de las pruebas de función hepática.

Dermatológicas: Muy frecuentes: erupción cutánea*+. *Poco frecuentes:* alopecia, reacción de fotosensibilidad. *Raras:* síndrome de Stevens Johnson+. *Muy raras:* necrólisis epidérmica tóxica, DRESS.

Musculoesqueléticas: Frecuentes: artralgia+.

Renales: De frecuencia desconocida: nefritis tubulointersticial, síndrome de nefritis tubulointersticial aguda, uveítis.

Otros: Frecuentes: cansancio*, dolor+, dolor de espalda+.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Anomalías hematológicas y linfadenopatía: pueden o no estar asociadas a DRESS/síndrome de hipersensibilidad.

Erupción cutánea: se ha notificado como parte de DRESS. Se asocia con un patrón variable de síntomas sistémicos (como fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías de la sangre e hígado). El síndrome de hipersensibilidad muestra un amplio espectro de gravedad clínica, y en raras ocasiones puede producir coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Es importante resaltar que incluso cuando la erupción cutánea no es evidente, pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (como fiebre, linfadenopatía). Si dichos signos y síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y se debe suspender el tratamiento con lamotrigina.

Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson: se ha observado que el uso de lamotrigina puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, y en casos aislados, producir efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin enfermedad previa.

Insuficiencia hepática: se han notificado casos aislados de insuficiencia hepática sin la aparición de signos de hipersensibilidad.

Erupción cutánea: en estudios clínicos, en adultos, se han notificado casos de erupciones cutáneas en el 8-12% de los pacientes

tratados con lamotrigina (vs. un 5-6% del grupo placebo). El 2% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a este evento. La erupción cutánea (maculopapular) aparece en las primeras 8 semanas luego de iniciado el tratamiento con lamotrigina y desaparece al discontinuarlo.

SOBREDOSIFICACION:
Se ha reportado la ingestión aguda de dosis entre 10 y 20 veces superiores a la dosis terapéutica máxima, incluyendo casos mortales. Los síntomas son: ataxia, nistagmo, alteración de la conciencia, crisis de gran mal y coma; también se ha observado ensanchamiento del QRS (retraso de la conducción intraventricular) y prolongación del intervalo QT. Cuando la duración del ensanchamiento del QRS es mayor a 100 ms, puede asociarse a toxicidad más grave.
Tratamiento: no hay antídotos específicos para lamotrigina. Luego de la sospecha de una sobredosis, se recomienda hospitalización del paciente, medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Si es necesario debe llevarse a cabo una terapia dirigida a reducir la absorción (carbón activo). El tratamiento posterior debe ser el indicado clínicamente, teniendo en cuenta los efectos potenciales sobre la conducción cardíaca. Se debe considerar el uso de terapia lipídica intravenosa para el tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes que responden insuficientemente al bicarbonato sódico. No hay experiencia que indique que lamotrigina puede ser removida por hemodiálisis. En 6 pacientes con falla renal, alrededor del 20% de la cantidad de lamotrigina en el cuerpo fue removida por hemodiálisis durante 4 horas de sesión. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACIONES:
Latrigin 25:
Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables ranurados.

Comprimidos de color amarillo, cuadrados, de puntas redondeadas, ranurados, con la inscripción 25 en una de las caras y el logo de Baliarda en la otra.

Latrigin 50:
Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables ranurados.

Comprimidos de color amarillo, cuadrados, de puntas redondeadas, ranurados, con la inscripción 50 en una de las caras y el logo de Baliarda en la otra.

Latrigin 100:
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos dispersables ranurados.

Comprimidos de color amarillo, cuadrados, de puntas redondeadas, ranurados, con la inscripción 100 en una de las caras y el logo de Baliarda en la otra.

Latrigin 200:
Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables ranurados.

Comprimidos de color amarillo, cuadrados, de puntas redondeadas, ranurados, con la inscripción 200 en unas de las caras y el logo de Baliarda en la otra.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CONSERVACION:
Mantener a temperatura no superior a 30°C y protegido de la luz y la humedad.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 51473
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico
Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Mayo 2024

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000257