

## **1 DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

LAMICTAL 2 mg comprimidos dispersables  
LAMICTAL 5 mg comprimidos dispersables  
LAMICTAL 25 mg comprimidos dispersables  
LAMICTAL 50 mg comprimidos dispersables  
LAMICTAL 100 mg comprimidos dispersables  
LAMICTAL 200 mg comprimidos dispersables

## **2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido dispersable de Lamictal 2 mg contiene 2 mg de Lamotrigina (DOE).

Cada comprimido dispersable de Lamictal 5 mg contiene 5 mg de Lamotrigina (DOE).

Cada comprimido dispersable de Lamictal 25 mg contiene 25 mg de Lamotrigina (DOE).

Cada comprimido dispersable de Lamictal 50 mg contiene 50 mg de Lamotrigina (DOE).

Cada comprimido dispersable de Lamictal 100 mg contiene 100 mg de Lamotrigina (DOE).

Cada comprimido dispersable de Lamictal 200 mg contiene 200 mg de Lamotrigina (DOE).

Lista de excipientes en 6.1.

## **3 FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos dispersables.

Lamictal 2 mg son comprimidos redondos blancos a blanquecinos. Una cara tiene un borde biselado y tiene grabado "LTG" sobre el número 2. La otra cara tiene grabadas dos superelipses que se solapan perpendicularmente.

Lamictal 5 mg son comprimidos blancos a blanquecinos, alargados, biconvexos, ranurados, grabados con "GS CL2" en un lado y "5" en el otro.

Lamictal 25 mg son comprimidos blancos a blanquecinos, de múltiples caras, superelípticos, no ranurados, grabados con "GS CL5" en un lado y "25" en el otro.

Lamictal 50 mg son comprimidos blancos a blanquecinos, de múltiples caras, superelípticos, no ranurados, grabados con "GS CX7" en un lado y "50" en el otro.

Lamictal 100 mg son comprimidos blancos a blanquecinos, de múltiples caras, superelípticos, no ranurados, grabados con "GS CL7" en un lado y "100" en el otro.

Lamictal 200 mg son comprimidos blancos a blanquecinos, de múltiples caras, superelípticos, no ranurados, grabados con "GS EC5" en un lado y "200" en el otro.

Los comprimidos de Lamictal pueden estar ligeramente moteados.

## **4 DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones Terapéuticas**

#### **EPILEPSIA**

Tratamiento de la epilepsia en pacientes adultos tanto en monoterapia como en terapia añadida, así como en niños en terapia añadida. Lamotrigina está indicada fundamentalmente en el caso de:

- crisis parciales, incluidas aquellas con generalización tónico-clónica secundaria,
- crisis primarias generalizadas tónico-clónicas,
- crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

## **TRASTORNO BIPOLAR**

Prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### **EPILEPSIA**

##### **Posología en monoterapia:**

##### **Adultos y niños mayores de 12 años:**

La escalada de dosis recomendada se realizará según el cuadro siguiente:

<b>Semanas 1 y 2*</b>	<b>Semanas 3 y 4*</b>	<b>Dosis de Mantenimiento</b>
Dosis inicial de 25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (divididos en dos dosis de 25 mg)	100-200 mg/día** (una vez al día o divididos en dos dosis) A partir de la 5ª semana y hasta llegar a la dosis de mantenimiento se deberá incrementar la dosis en 50-100 mg como máximo cada 1-2 semanas hasta que se alcance la respuesta óptima

\* Para una correcta escalada de dosis durante estas 4 primeras semanas se deberá utilizar el Envase de Iniciación de 25 mg.

\*\* Algunos pacientes han precisado una dosis de 500 mg/día de lamotrigina para alcanzar la respuesta adecuada.

Debido al riesgo de aparición de erupción cutánea, no se deben exceder la dosis inicial ni la recomendada en la escalada de dosis posterior (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

En pacientes pediátricos no se recomienda el tratamiento en monoterapia.

##### **Posología en terapia añadida:**

##### **Adultos y niños mayores de 12 años:**

La escalada de dosis recomendada se realizará según el cuadro siguiente:

	<b>Semanas 1 y 2</b>	<b>Semanas 3 y 4</b>	<b>Dosis de Mantenimiento(#)</b>
Valproato con/sin cualquier otro fármaco concomitante	12,5 mg/día* (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día* (una vez al día)	100-200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) A partir de la 5ª semana y hasta llegar a la dosis de mantenimiento se deberá incrementar la dosis en 25-50 mg como máximo cada 1-2 semanas hasta que se alcance la respuesta óptima
Fármacos inductores <sup>1</sup> de la glucuronidación de lamotrigina (excepto valproato)	50 mg/día** (una vez al día)	100 mg/día** (divididos en dos dosis de 50 mg)	200-400 mg/día (divididos en dos dosis) A partir de la 5ª semana y hasta llegar a la dosis de mantenimiento se deberá incrementar la dosis en 100 mg como máximo cada 1-2 semanas hasta que se alcance la respuesta óptima

Con oxcarbazepina y sin inductores <sup>1</sup> o inhibidores <sup>2</sup> de la glucuronidación de lamotrigina	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100-200 mg/día** (una vez al día o divididos en dos dosis)  A partir de la 5ª semana y hasta llegar a la dosis de mantenimiento se deberá incrementar la dosis en 50-100 mg como máximo cada 1-2 semanas hasta que se alcance la respuesta óptima
<p>* Para una correcta escalada de dosis durante estas 4 semanas se deberá utilizar el Envase de Iniciación de 25 mg.</p> <p>** Para una correcta escalada de dosis durante estas 4 semanas se deberá utilizar el Envase de Iniciación de 50 mg.</p> <p><sup>1</sup> fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y rifampicina.</p> <p><sup>2</sup> valproato.</p> <p>(#) Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de lamotrigina para alcanzar la respuesta deseada.</p>			
<p>NOTA: En pacientes que toman fármacos antiepilépticos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) se debe utilizar la escalada de dosis recomendada para lamotrigina cuando se administra conjuntamente con valproato.</p>			

Debido al riesgo de erupción cutánea, no se deberá exceder la dosis inicial ni la dosis posterior utilizada en la escalada de dosis (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Una vez se haya alcanzado el control epiléptico durante la terapia añadida, los fármacos antiepilépticos administrados de forma concomitante pueden ser retirados y los pacientes pueden continuar con monoterapia de Lamictal.

### Niños (2 a 12 años):

La escalada de dosis recomendada se realizará según el cuadro siguiente:

	Semanas 1 y 2	Semanas 3 y 4	Dosis de Mantenimiento
Valproato con/sin cualquier otro fármaco concomitante	0,15 mg/kg/día** (una vez al día)	0,3 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar dosis en 0,3 mg/kg máximo cada 1-2 semanas hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg/día (respuesta óptima) (una vez al día o divididos en dos dosis) con un máximo de 200 mg/día
Fármacos inductores <sup>1</sup> de la glucuronidación de lamotrigina (excepto valproato)	0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	Aumentar dosis en 1,2 mg/kg máximo cada 1-2 semanas hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 5-15 mg/kg/día (respuesta óptima) (divididos en dos dosis) con un máximo de 400mg/día

Con oxcarbazepina y sin inductores <sup>1</sup> o inhibidores <sup>2</sup> de la glucuronidación de lamotrigina	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)	Aumentar dosis en 0,6 mg/kg máximo cada 1-2 semanas hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 1-10 mg/kg/día (respuesta óptima) (una vez al día o divididos en dos dosis) con un máximo de 200 mg/día
<sup>1</sup> fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y rifampicina. <sup>2</sup> valproato.			
NOTA: En pacientes que toman fármacos antiepilépticos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), se debe utilizar la escalada de dosis recomendada para lamotrigina cuando se administra conjuntamente con valproato.  ** NOTA:- Si la dosis diaria calculada es de 1-2 mg, se pueden tomar comprimidos de lamotrigina de 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada es menor de 1 mg, no se debe administrar lamotrigina.			

Para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica, se debe monitorizar el peso del niño y si hay cambios en el mismo, la dosis debe revisarse.

Debido al riesgo de erupción cutánea, no se debe exceder la dosis inicial ni la dosis posterior utilizada en la escalada de dosis (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Es probable que los pacientes con edad comprendida entre 2-6 años requieran una dosis de mantenimiento que sea la más alta del rango recomendado.

#### **Niños menores de 2 años:**

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

### **TRASTORNO BIPOLAR**

#### **Adultos (mayores de 18 años):**

El tratamiento con lamotrigina debe instaurarse de forma gradual durante 6 semanas, dependiendo la dosis inicial y las dosis posteriores del tratamiento asociado, tal y como se señala en el cuadro adjunto:

<b>Régimen de Tratamiento</b>	<b>Semanas 1 y 2</b>	<b>Semanas 3 y 4</b>	<b>Semana 5</b>	<b>Dosis de estabilización (Semana 6) **</b>
<b>a) Monoterapia con lamotrigina o Terapia añadida en pacientes tomando litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina, u otros fármacos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina</b>	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 (una vez al día o divididos en dos dosis) Rango 100-400mg/día (ensayos clínicos)

<b>b) Terapia añadida con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (ej. Valproato)</b>	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	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) Dosis diaria máxima 200 mg ** (una vez al día o divididos en dos dosis)
<b>c) Terapia añadida con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que no toman inhibidores como Valproato</b>  <b>Este régimen de dosificación debe usarse con:</b> <b>Fenitoína</b> <b>Carbamazepina</b> <b>Fenobarbital</b> <b>Primidona</b>  <b>O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)</b>	50 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 mg/día (divididos en dos dosis)	En Semana 6 se puede aumentar a 300 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) A partir de la Semana 7 se puede aumentar a 400 mg/día divididos en dos dosis
NOTA: En pacientes que toman fármacos antiepilépticos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la escalada de dosis recomendada para lamotrigina cuando se administra conjuntamente con valproato.				
**La dosis de estabilización fijada, podrá modificarse en función de la respuesta clínica.				

Debido al riesgo de erupción cutánea, no se debe exceder la dosis inicial ni la dosis posterior utilizada en la escalada de dosis (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Si está clínicamente indicado, una vez que se haya alcanzado la dosis de mantenimiento, se pueden retirar gradualmente otros fármacos psicotropos siguiendo el esquema de dosificación indicado a continuación.

Régimen Tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante *
<b>a) Tras retirada de fármacos psicótrpos o antiepilépticos en pacientes que no están tomando inductores o inhibidores significativos de la glucuronidación de lamotrigina (ej. Litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina)</b>	Mantener la dosis establecida alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día) (administrada dividida en dos dosis y en un rango de 100 a 400 mg)		
<b>(b) Tras retirada de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (ej. Valproato)</b>	Doblar la dosis de estabilización, no excediendo de 100 mg/semana, es decir, la dosis de estabilización fijada en 100 mg/día será aumentada a 200 mg/día en la semana 1	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dividida en dos dosis)	
<b>(c) Tras retirada de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen de tratamiento debe usarse con: Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina</b>	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
NOTA: En pacientes que toman fármacos antiepilépticos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la escalada de dosis recomendada para lamotrigina cuando se administra conjuntamente con valproato.			
*La dosis se puede aumentar a 400 mg/día a demanda			

**a) Tras retirada de fármacos psicótrpos o antiepilépticos sin interacción farmacocinética significativa con lamotrigina (ej. Litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina).**

La dosis fijada alcanzada en la escalada de dosis recomendada debe mantenerse durante la retirada de cualquier otro fármaco.

**(b) Tras retirada de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (ej. Valproato):**  
La dosis de lamotrigina se debe aumentar hasta el doble de la dosis de estabilización fijada original, debiéndose mantener esta dosis, una vez retirado el valproato.

**(c) Tras retirada de terapia combinada con inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis de mantenimiento original. Este régimen de tratamiento debe usarse con Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina.**

La dosis de lamotrigina se debe reducir gradualmente a lo largo de 3 semanas, mientras que se retira el inductor de la glucuronidación.

### **Niños y adolescentes (menores de 18 años):**

Lamotrigina no está indicada para el tratamiento de trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

### **Recomendaciones generales de dosificación**

#### **Mujeres que toman anticonceptivos hormonales:**

##### **a) Inicio de tratamiento con lamotrigina en pacientes que están tomando anticonceptivos hormonales:**

Aunque se ha demostrado un incremento del aclaramiento de lamotrigina tras el uso de un anticonceptivo oral (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), no son necesarios ajustes en las pautas de escalada de dosis recomendadas para lamotrigina, basándose únicamente en el uso de anticonceptivos hormonales. La escalada de dosis deberá seguir las pautas recomendadas basándose en si lamotrigina se añade a un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina (ej. Valproato), a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina (ej. Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona o Rifampicina), o si la lamotrigina se añade en ausencia de Valproato, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona o Rifampicina. (ver Régimen recomendado para epilepsia y para trastorno bipolar).

##### **b) Inicio de tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO están tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ej, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o rifampicina):**

Puede ser necesario incrementar la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta el doble dependiendo de la respuesta clínica individual (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes que SI están tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o rifampicina), no se requiere ningún ajuste de la dosis de mantenimiento de lamotrigina cuando se inicia el tratamiento con anticonceptivos hormonales.

##### **c) Discontinuación de tratamiento con anticonceptivos hormonales en pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y NO están tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ej, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o rifampicina):**

Puede ser necesario reducir la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta un máximo del 50% dependiendo de la respuesta clínica individual (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes que SI están tomando inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o rifampicina), no se requiere ningún ajuste de la dosis de mantenimiento de lamotrigina cuando se discontinúa el tratamiento con anticonceptivos hormonales.

La monitorización de niveles plasmáticos no se realiza de manera rutinaria y no se han establecido rangos terapéuticos.

**Ancianos (más de 65 años de edad):**

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

**Insuficiencia hepática:**

Las dosis iniciales, las dosis posteriores utilizadas en la escalada de dosis y las dosis de mantenimiento se deben reducir generalmente en aproximadamente un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación Child-Pugh) y un 75 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de la clasificación Child-Pugh). Las dosis posteriores utilizadas en la escalada de dosis y las dosis de mantenimiento se deben ajustar en función de la respuesta clínica (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

**Insuficiencia renal:**

Se debe tener precaución al administrar lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal terminal, la dosis inicial de lamotrigina debe ajustarse a lo indicado en las recomendaciones posológicas, teniendo en consideración la medicación concomitante que esté tomando el paciente; puede ser eficaz reducir las dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal significativa (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo). Para información farmacocinética más detallada ver 5.2. Características farmacocinéticas.

**Forma de Administración:**

Los comprimidos dispersables de Lamictal se pueden masticar, dispersar en un pequeño volumen de agua (al menos en cantidad suficiente para cubrir el comprimido completo) o tragar enteros con un poco de agua.

Si una vez calculada la dosis de lamotrigina (p. ej. pacientes con insuficiencia hepática) ésta no se pudiera administrar en forma de varios comprimidos de concentraciones menores, la dosis a administrar será igual a la del comprimido entero de concentración más baja.

**4.3 Contraindicaciones**

Lamictal está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a lamotrigina o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo****Erupción cutánea**

Durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se ha comunicado la aparición de reacciones adversas cutáneas, que en su mayoría han sido de naturaleza leve y resolución espontánea. No obstante, también se han comunicado casos de erupciones cutáneas graves, de riesgo potencial para la vida, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, que requirieron hospitalización y la discontinuación de la lamotrigina (ver 4.8 Reacciones Adversas).

En adultos incluidos en estudios en los que se utilizan las recomendaciones de dosificación de lamotrigina actuales, la incidencia de erupciones cutáneas graves es aproximadamente 1 de cada 500 pacientes con epilepsia. Aproximadamente la mitad de estos casos se ha comunicado como Síndrome de Stevens-Johnson (1 de cada 1000).

En ensayos clínicos en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de erupción cutánea grave es aproximadamente 1 de cada 1000.

El riesgo de erupciones cutáneas graves en los niños (2 a 12 años) es mayor que en los adultos.

Los datos disponibles de una serie de estudios sugieren que la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con hospitalización en niños epilépticos varía de 1 de cada 300 a 1 de cada 100.

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

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

- Dosis iniciales elevadas de lamotrigina que exceden la escalada de dosis recomendada (ver 4.2 Posología y forma de administración).
- Uso concomitante de valproato, (ver 4.2 Posología y forma de administración).

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros medicamentos antiepilépticos, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con lamotrigina, fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción deben ser evaluados rápidamente. Se debe retirar el tratamiento con lamotrigina inmediatamente dado que es imposible predecir la evolución ulterior de estas erupciones cutáneas, a menos que, de una forma clara, la erupción no esté relacionada con el fármaco. Se recomienda que no se reinicie el tratamiento con lamotrigina en pacientes que lo han dejado debido a la aparición de erupción cutánea tras haber recibido tratamiento previamente con lamotrigina, a menos que el beneficio supere claramente al riesgo.

La erupción también se ha comunicado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías en sangre e hígado (ver 4.8 Reacciones Adversas). El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, dar lugar a coagulación intravascular diseminada y a fallo multiorgánico. Es importante resaltar que incluso cuando la erupción no es evidente, pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (fiebre, linfadenopatía). Si aparecen tales signos y síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y se debe suspender la lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

Antes de iniciar un tratamiento con lamotrigina el paciente debe ser informado de que la aparición de erupción cutánea o de otros síntomas sugestivos de alergia como fiebre o adenopatías linfáticas pueden ser el preludio de una complicación grave del tratamiento y por tanto el paciente debe comunicar de inmediato estas incidencias al médico

### **Anticonceptivos hormonales**

#### **Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamotrigina:**

Se ha demostrado un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble con la administración de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) dando como resultado una disminución en los niveles de lamotrigina (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Tras la escalada de dosis, pueden ser necesarias dosis de mantenimiento más altas (hasta el doble) para conseguir una respuesta terapéutica óptima. En mujeres que no están tomando un inductor de la glucuronidación de lamotrigina (ej, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o rifampicina) y están tomando un anticonceptivo hormonal que incluye una semana sin medicación (semana “libre de píldora”), durante esa semana se producirán incrementos graduales transitorios en los niveles de lamotrigina. Estos incrementos serán mayores cuando los aumentos en la dosis de lamotrigina se realicen en los días previos o durante la semana sin medicación. (ver Recomendaciones generales de dosificación).

Debe ejercerse un control clínico apropiado en mujeres que inician o discontinúan tratamiento con anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con lamotrigina; pueden ser necesarios ajustes en la dosificación de lamotrigina.

No se han realizado estudios con otros anticonceptivos orales y tratamientos hormonales sustitutivos, aunque podrían afectar de forma similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

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

En un estudio con 16 voluntarias sanas, se ha visto un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel y cambios en los niveles séricos de FSH y LH (ver (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) tras la administración concomitante de lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (etilnilestradiol/levonorgestrel). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en pacientes que toman preparados hormonales y lamotrigina. Por tanto, los pacientes deben comunicar rápidamente a su médico cualquier cambio producido en el patrón de sangrado menstrual, por ej. aparición de hemorragia.

### **Dihidrofolato reductasa**

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

### **Insuficiencia renal**

En estudios con dosis única en sujetos en fase terminal de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, se puede esperar la acumulación del metabolito glucurónido, que es inactivo; por tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.

### **Pacientes que estén tomando otros medicamentos que contienen lamotrigina**

Lamictal no debe administrarse a pacientes que están siendo tratados con otros medicamentos que contengan lamotrigina sin consultarlo previamente con el médico.

### **EPILEPSIA**

Como ocurre con otros antiepilépticos, la retirada brusca de lamotrigina puede dar lugar a la aparición de convulsiones por un efecto rebote. La dosis de lamotrigina se deberá reducir de forma gradual durante un período de 2 semanas, a menos que por motivos de seguridad (p. ej. aparición de erupción cutánea) se requiera una retirada brusca de la misma.

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

En caso de empeoramiento en el control de las crisis epilépticas, el paciente debe comunicarlo a su médico.

### **TRASTORNO BIPOLAR**

#### **Niños y adolescentes (menores de 18 años):**

El tratamiento con antidepresivos está asociado con un incremento del riesgo de ideación y comportamientos suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

## Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio asociados con trastorno bipolar

Los pacientes con trastorno bipolar pueden sufrir un empeoramiento de los síntomas depresivos y/o aparición de ideación y comportamientos suicidas, tanto si están, o no, tomando medicación para el trastorno bipolar. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para observar si hay un empeoramiento clínico (incluyendo la aparición de nuevos síntomas) y comportamientos o ideación suicidas, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se incrementa o disminuye la dosis.

Los pacientes con mayor riesgo, es decir, aquellos con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

Se debe poner en sobreaviso, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, acerca de la necesidad de vigilar un empeoramiento de la enfermedad (incluyendo la aparición de nuevos síntomas), la aparición de ideas/comportamientos suicidas o pensamientos de autolesión y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de una interrupción de la medicación, en pacientes que sufran un empeoramiento clínico (incluido la aparición de nuevos síntomas) y /o aparición de ideación o comportamientos suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, aparecen de forma brusca o no son los que el paciente presentaba inicialmente.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Interacciones de otros medicamentos con lamotrigina

Se ha comprobado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las UDP-glucuronil transferasas. No se tiene evidencia de que lamotrigina origine inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas responsables del metabolismo oxidativo hepático de fármacos, y es poco probable que se produzcan interacciones entre lamotrigina y fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P-450. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es escaso con pocas probabilidades de presentar consecuencias clínicas significativas.

#### Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbital Rifampicina Etinilestradiol/levonorgestrel*	Litio Bupropion Olanzapina Oxcarbazepina

\* No se han estudiado otros tratamientos hormonales sustitutivos y anticonceptivos orales, aunque podrían afectar de forma similar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

Valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de lamotrigina y aumenta casi al doble el valor medio de la semivida de lamotrigina (ver 4.2 Posología y forma de administración).

Se han comunicado casos de afectación del sistema nervioso central que incluyen vértigo, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina después de la introducción de lamotrigina. Estos efectos se resuelven normalmente cuando se reduce la dosis de carbamazepina.

Se ha observado un efecto similar en un estudio con voluntarios adultos sanos con lamotrigina y oxcarbazepina, pero no se estudió una reducción en la dosificación.

En un estudio realizado con voluntarios adultos sanos tomando 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de lamotrigina y viceversa.

Ciertos fármacos antiepilépticos inductores del metabolismo (tales como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona), inducen las enzimas responsables del metabolismo hepático y la glucuronidación de lamotrigina y aumentan el metabolismo de lamotrigina, disminuyendo, en consecuencia, sus niveles plasmáticos.

En un estudio realizado en voluntarios sanos adultos, la administración de 15 mg de olanzapina produjo una reducción en el área bajo la curva (AUC) y la Concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de lamotrigina en un porcentaje del 24% y del 20%, respectivamente. No se espera que dicho efecto sea clínicamente relevante. La administración de 200 mg de lamotrigina, no afectó la farmacocinética de olanzapina.

En un estudio realizado en 10 voluntarios varones, rifampicina produjo un incremento en el aclaramiento y una disminución en la vida media de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. Los pacientes en tratamiento concomitante con rifampicina, deben seguir las pautas recomendadas de dosificación de terapia añadida con inductores de la glucuronidación (ver 4.2 Posología y forma de administración).

La administración de dosis orales múltiples de bupropión no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de lamotrigina administrada en dosis única a 12 sujetos, en los que solamente se observó un ligero incremento en el AUC del glucurónido de lamotrigina.

Los estudios de inhibición *in vitro* indican que la formación del principal metabolito de lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio mínimamente afectada por la incubación conjunta con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol o lorazepam.

Los resultados de las pruebas *in vitro* también sugieren que el aclaramiento de lamotrigina es poco probable que se vea afectado por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

### **Interacciones de lamotrigina con otros medicamentos**

Aunque se han comunicado cambios en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos antiepilépticos, los estudios controlados no han presentado evidencia de que lamotrigina afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos que se administran concomitantemente. Los resultados procedentes de estudios *in vitro* indican que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de su lugar de unión a las proteínas plasmáticas.

En un estudio con 16 voluntarias, la administración de la píldora anticonceptiva combinada con 30 mcg de etinilestradiol/150 mcg levonorgestrel causó un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble, dando lugar a una reducción del AUC y la C<sub>max</sub> de lamotrigina del 52% y 39%, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron de forma gradual durante la semana “libre de píldora”, siendo las concentraciones pre-dosis al final de dicha semana de media, aproximadamente dos veces superiores al período de tratamiento concomitante.

En un estudio con 16 voluntarias, no se produjo ningún efecto en la farmacocinética del etinilestradiol de la píldora anticonceptiva oral de combinación con una dosis de 300 mg de lamotrigina en estado de equilibrio estacionario. Sin embargo, si se observó un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel, dando lugar a una reducción del AUC y C<sub>max</sub> de levonorgestrel del 19% y 12%, respectivamente. Las medidas realizadas durante el estudio de los niveles sanguíneos de FSH, LH y estradiol, indicaron cierta pérdida de la actividad hormonal ovárica de algunas mujeres, aunque las

medidas de los niveles sanguíneos de progesterona indicaron que no había evidencia hormonal de ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto sobre la actividad ovulatoria de este leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel y de los cambios en los niveles sanguíneos de FSH y LH (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo). No se han realizado estudios de estos efectos con otras dosis de lamotrigina diferentes a 300 mg/día, ni con otros preparados hormonales femeninos.

La farmacocinética del litio, después de la administración de 2 g de gluconato de litio anhidro dos veces al día durante seis días a 20 sujetos sanos, no se vio alterada por la administración concomitante de 100 mg/día de lamotrigina.

Los datos del metabolismo de bufuralol en microsomas hepáticos humanos, sugieren que lamotrigina no reduce el aclaramiento de fármacos eliminados predominantemente por el CYP2D6.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### **Fertilidad:**

En los estudios de reproducción realizados en animales, la administración de lamotrigina, no produjo ninguna alteración en la fertilidad.

No existe experiencia del efecto de lamotrigina sobre la fertilidad humana.

##### **Embarazo:**

###### *Riesgo relacionado con fármacos antiepilépticos*

Se debe de proporcionar consejo por un especialista a las mujeres que estén en periodo fértil. Asimismo, se debe reevaluar la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer decida quedarse embarazada. El tratamiento antiepiléptico no debe interrumpirse de forma brusca, ya que esto podría dar lugar a la aparición de convulsiones, lo que podría conllevar graves consecuencias para la madre y el feto.

El riesgo de malformaciones congénitas se ve incrementado en 2-3 veces en los recién nacidos de madres tratadas con antiepilépticos, en comparación con la incidencia aproximada del 3% esperada en la población general. Los defectos notificados de forma más frecuente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural.

El uso en combinación de antiepilépticos se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que el uso en monoterapia, por lo que ésta debe ser utilizada siempre que sea posible.

###### *Riesgo relacionado con lamotrigina*

De los datos obtenidos de estudios epidemiológicos realizados en un total de aproximadamente 2.000 mujeres que tomaron lamotrigina en monoterapia durante el embarazo, no se puede excluir un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas. Datos de un registro de casos han mostrado un incremento en la incidencia de hendidura oral. Los datos procedentes de otros registros de casos no han confirmado este hecho. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en el desarrollo. (ver 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

Si se considera necesario el tratamiento con lamotrigina durante el embarazo, se recomienda administrar la menor dosis terapéutica posible.

Lamotrigina tiene un ligero efecto inhibitor de la dihidrofolato reductasa, lo cual podría conllevar, teóricamente, un aumento del riesgo de daño embriofetal debido a la reducción de los niveles de ácido fólico. Debe considerarse la administración de ácido fólico en mujeres que deseen quedarse embarazadas y en las primeras etapas del embarazo.

Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden afectar a los niveles de lamotrigina y/o a su efecto terapéutico. Ha habido informes de niveles de lamotrigina disminuidos durante el embarazo. Debe asegurarse un manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante el tratamiento con lamotrigina.

#### **Lactancia:**

La información referente al uso de lamotrigina durante la lactancia es limitada. Los datos preliminares indican que lamotrigina pasa a la leche materna en concentraciones normalmente del orden del 40-60% de la concentración sérica. En un pequeño número de niños que han sido alimentados con leche materna, las concentraciones séricas de lamotrigina alcanzaron niveles con los que pueden aparecer efectos farmacológicos.

Debe evaluarse el posible beneficio de la lactancia materna frente al riesgo potencial para el recién nacido de reacciones adversas.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En ensayos clínicos con lamotrigina, se han informado efectos adversos de carácter neurológico tales como vértigo y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta el tratamiento con lamotrigina, antes de conducir o de utilizar maquinaria.

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

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se han dividido en secciones específicas para epilepsia y para trastorno bipolar, basándose en los datos actualmente disponibles. Sin embargo, ambas secciones deben ser consultadas cuando se considere el perfil total de seguridad de lamotrigina.

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas:- Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes (> 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100), Raras (> 1/10.000, < 1/1000), Muy raras (< 1/10.000) incluyendo notificaciones aisladas.

#### **EPILEPSIA:**

##### **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

**Muy frecuentes:** Erupción cutánea.

En otro uso clínico (ensayos clínicos en terapia añadida y datos post-comercialización):

**Muy frecuentes:** Erupción cutánea.

**Raras:** Síndrome de Stevens-Johnson.

**Muy raras:** Necrosis epidérmica tóxica.

En ensayos clínicos doble ciego en terapia añadida, aparecieron erupciones cutáneas hasta en un 10% de los pacientes tratados con lamotrigina y en un 5% de los pacientes a los que se administró placebo. Las erupciones cutáneas llevaron a la retirada del tratamiento con lamotrigina en un 2% de los pacientes. La erupción, normalmente de aspecto maculopapular, aparece generalmente en las 8 semanas siguientes al comienzo del tratamiento y desaparece al retirar lamotrigina (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Raramente se han comunicado erupciones cutáneas graves de riesgo potencial para la vida, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría de los pacientes se recupera con la retirada del fármaco, algunos pacientes experimentan lesiones cutáneas irreversibles, que raramente pueden provocar un desenlace fatal (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

- Dosis iniciales elevadas de lamotrigina que exceden la pauta de escalada de dosis recomendada (ver 4.2 Posología y forma de administración).
- Uso concomitante de valproato (ver 4.2 Posología y forma de administración).

La erupción cutánea también se ha comunicado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (ver Trastornos del sistema inmunológico\*\*).

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Muy raras:** Anomalías hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis.

Las anomalías hematológicas pueden o no estar asociadas al síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (ver Trastornos del sistema inmunológico\*\*).

### **Trastornos del sistema inmunológico**

**Muy raras:** Síndrome de hipersensibilidad\*\* (incluyendo síntomas tales como, fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías de la sangre e hígado, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico).

\*\* La erupción cutánea también se ha comunicado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías de la sangre e hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, conducir a la coagulación intravascular diseminada y a fallo multiorgánico. Es importante resaltar que incluso cuando la erupción no es evidente, pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (ej. fiebre, linfadenopatía). Si tales signos y síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y se debe suspender la lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

### **Trastornos psiquiátricos**

**Frecuentes:** Irritabilidad.  
**Poco frecuentes:** Agresividad.  
**Muy raras:** Tics, alucinaciones, confusión.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

**Muy frecuentes:** Dolor de cabeza.  
**Frecuentes:** Somnolencia, insomnio, vértigo, temblor.  
**Poco frecuentes:** Ataxia.

En otro uso clínico (ensayos clínicos en terapia añadida y datos post-comercialización):

**Muy frecuentes:** Dolor de cabeza, vértigo.  
**Frecuentes:** Nistagmo, temblor, ataxia, somnolencia, insomnio.  
**Muy raras:** Agitación, inestabilidad, alteraciones del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de convulsiones.

Se ha comunicado que lamotrigina puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así como producir en casos aislados efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

### **Trastornos oculares**

**Muy frecuentes:** Diplopía, visión borrosa.  
**Raras:** Conjuntivitis.

### **Trastornos gastrointestinales**

Durante ensayos clínicos en monoterapia:

**Frecuentes:** Náuseas.

En otro uso clínico (ensayos clínicos en terapia añadida y datos post-comercialización):

**Frecuentes:** Alteraciones gastrointestinales, incluyendo vómitos y diarrea.

### **Trastornos hepatobiliares**

**Muy raras:** Aumento en los valores de las pruebas de función hepática, disfunción hepática, insuficiencia hepática.

La disfunción hepática ocurre generalmente en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se han comunicado casos aislados sin la aparición de signos de hipersensibilidad.

### **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos**

**Muy raras:** Reacciones de tipo lupus.

### **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración**

**Frecuentes:** Cansancio.

### **TRASTORNO BIPOLAR:**

Las reacciones adversas indicadas a continuación, se deben considerar junto con las mencionadas en la sección de Epilepsia para conocer el perfil de seguridad global de lamotrigina.

Durante los ensayos clínicos en trastorno bipolar se han comunicado las siguientes reacciones adversas:

### **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

**Muy frecuentes:** Erupción cutánea.  
**Raras:** Síndrome de Stevens-Johnson.

Cuando se considera el conjunto de todos los estudios realizados en trastorno bipolar (controlados y no controlados) con lamotrigina, las erupciones cutáneas ocurrieron en el 14 % de pacientes en el grupo de lamotrigina. Mientras que, si se consideran sólo los ensayos clínicos controlados en pacientes con

trastorno bipolar, las erupciones cutáneas ocurrieron en el 9 % de pacientes que tomaban lamotrigina y en el 8 % de pacientes que tomaban placebo.

### **Trastornos del sistema nervioso**

**Muy frecuentes:** Dolor de cabeza.  
**Frecuentes:** Agitación, somnolencia, vértigo.

### **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos**

**Frecuentes:** Artralgia.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

**Frecuentes:** Dolor, dolor de espalda.

## **4.9. Sobredosificación**

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis superiores a 10-20 veces la dosis terapéutica máxima. La sobredosificación ha dado lugar a la aparición de nistagmo, ataxia, aumento en la frecuencia de convulsiones, alteración de la conciencia y coma.

En caso de sobredosis, el paciente debe ser ingresado en un hospital y se le debe aplicar el tratamiento adecuado. Si estuviera indicado, debería realizarse un lavado gástrico.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros antiepilépticos; **Código ATC:** (N03AX09)

#### **Mecanismo de acción:**

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que lamotrigina es un bloqueante uso-dependiente de los canales de sodio voltaje dependientes. Produce un bloqueo, uso y voltaje dependiente, de neuronas cultivadas hiperexcitadas repetidamente e inhibe la liberación patológica del glutamato (aminoácido que juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas), así como los potenciales de acción evocados tras la administración de glutamato.

#### **Farmacodinamia:**

En pruebas diseñadas para evaluar los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central, los resultados obtenidos empleando dosis de 240 mg de lamotrigina administrada a voluntarios sanos adultos, no se diferenciaron de los obtenidos empleando placebo, en tanto que, 1000 mg de fenitoína y 10 mg de diazepam alteraron notablemente la coordinación fina visual motora y movimientos oculares, incrementaron el desequilibrio corporal y produjeron efectos sedativos subjetivos.

En otro estudio, dosis únicas por vía oral de 600 mg de carbamazepina, alteraron significativamente la coordinación fina motora visual y movimientos oculares incrementando tanto el desequilibrio corporal como la frecuencia cardíaca, mientras que los resultados obtenidos con dosis de lamotrigina de 150 y 300 mg no se diferenciaron de los resultados obtenidos con placebo.

### **Trastorno bipolar**

Dos estudios pivotaes han demostrado la eficacia de lamotrigina en la prevención de episodios de trastorno del estado del ánimo en pacientes con trastorno bipolar de tipo I.

Ambos estudios fueron multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y con litio y constan de dos fases, una fase preliminar y una fase aleatorizada. En el estudio SCAB2003 pacientes con un episodio reciente o actual de depresión mayor fueron asignados a 5 grupos de tratamiento: lamotrigina (50, 200 y 400 mg/día), litio (niveles en suero de 0,8 a 1,1 mEq/l) y placebo. En el estudio SCAB2006 pacientes con un episodio actual o reciente de manía/hipomanía fueron asignados a lamotrigina en dosificación flexible (100-400 mg/día), litio o placebo.

Durante las 8-16 semanas de la fase preliminar todos los pacientes recibían lamotrigina en monoterapia o en combinación con otros fármacos psicoactivos según sus necesidades. Sólo los sujetos que durante 4 semanas consecutivas en la fase preliminar mantuvieron una puntuación  $\leq 3$  en la escala de impresión clínica global (CGI-S) fueron aleatorizados a los grupos de tratamiento durante 76 semanas o hasta que el investigador consideró necesario intervenir mediante la administración de tratamiento adicional o con terapia electroconvulsivante.

La variable principal de eficacia fue el "tiempo hasta una intervención debida a un episodio de trastorno del estado de ánimo". En el estudio SCAB2003 la dosis de lamotrigina de 50 mg/día no se consideró para el análisis mientras que las dosis de 200 y 400 mg/día se analizaron de forma conjunta.

En los estudios clínicos se incluyeron un total de 1315 pacientes (población ITT). Aproximadamente un 50% de estos sujetos no finalizaron la fase preliminar debido a acontecimientos adversos (13%), retirada del consentimiento (12%), otros (10%), pérdida para el seguimiento (7%), fallo para cumplir con los criterios de aleatorización (6%) y violación de protocolo (2%).

La comparación de las curvas de supervivencia de los distintos grupos de tratamiento demostró en ambos estudios que lamotrigina fue superior a placebo mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a litio en el tiempo hasta la intervención. La tabla siguiente muestra la mediana de tiempo (días) por grupo de tratamiento hasta la intervención.

<b>Estudio</b>	<b>Placebo</b>	<b>Litio</b>	<b>Lamotrigina</b>
SCAB2003	58	105	110
SCAB2006	82	202	86

En un análisis secundario lamotrigina fue también superior a placebo en el tiempo hasta una intervención debida a un episodio depresivo. Sin embargo, la diferencia entre lamotrigina y placebo en el tiempo hasta la intervención debido a un episodio de manía/hipomanía o a episodios mixtos no fue estadísticamente significativa en ninguno de los estudios.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Lamotrigina se absorbe completa y rápidamente en el intestino con un insignificante metabolismo de primer paso. El pico de concentraciones plasmáticas se produce aproximadamente 2,5 horas tras la administración oral del fármaco. El tiempo hasta conseguir la concentración máxima se retrasa ligeramente después de ingerir alimentos aunque la extensión de la absorción no se ve afectada. El perfil farmacocinético es lineal hasta 450 mg, la dosis más alta probada. Existe una considerable variación interindividual en las concentraciones máximas en estado de equilibrio estacionario, pero dentro del mismo individuo las concentraciones varían muy poco.

### **Distribución**

La unión de lamotrigina a proteínas plasmáticas es de alrededor del 55 %; el volumen de distribución es 0,92 a 1,22 l/kg.

### **Metabolismo**

Las UDP-glucuronil transferasas han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina.

Lamotrigina induce su propio metabolismo de forma modesta y dosis dependiente. Sin embargo, no existe evidencia de que lamotrigina afecte la farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos y los datos sugieren que las interacciones entre lamotrigina y fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P<sub>450</sub> son poco probables.

### **Eliminación**

El aclaramiento medio en el estado de equilibrio en adultos sanos es  $39 \pm 14$  ml/min. El aclaramiento de lamotrigina es primariamente metabólico con eliminación posterior del glucurónido conjugado en orina. Menos del 10% se excreta inalterado en orina. Sólo el 2% del material relacionado con el fármaco se excreta en heces. El aclaramiento y la semivida son independientes de la dosis. La semivida de eliminación en adultos sanos es 24 a 35 horas. En un estudio de sujetos con el Síndrome de Gilbert, el aclaramiento medio aparente se redujo en un 32% comparado con los controles normales aunque los valores estaban dentro del rango para la población general.

La semivida de eliminación de la lamotrigina se ve ampliamente afectada por la medicación concomitante.

La semivida se redujo aproximadamente a 14 horas cuando se administró con fármacos inductores de la glucuronidación tales como carbamazepina y fenitoína y se incrementa a una media de 70 horas aproximadamente cuando se administra conjuntamente con valproato solo (ver 4.2. Posología y forma de administración y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **Niños:**

El aclaramiento ajustado al peso corporal es mayor en niños que en adultos con los valores más altos en niños de edad inferior a cinco años. La semivida de lamotrigina es generalmente más corta en los niños que en los adultos con un valor medio de aproximadamente 7 horas cuando se administra con fármacos inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenitoína y se incrementa a valores medios de 45 a 50 horas cuando se administra conjuntamente con valproato solo (ver 4.2. Posología y forma de administración).

### **Ancianos:**

Los resultados obtenidos a partir de un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó tanto a adultos jóvenes como a ancianos con epilepsia, procedentes de los mismos ensayos, indicaron que el aclaramiento de lamotrigina no varió de forma clínicamente relevante. Después de administrar dosis únicas, el aclaramiento aparente disminuyó en un 12 % desde 35 ml/min a la edad de 20 años a 31 ml/min a los 70 años. La disminución tras 48 semanas de tratamiento fue del 10%, desde 41 a 37 ml/min, entre grupos de jóvenes y ancianos. Además, se estudió la farmacocinética de lamotrigina en 12 ancianos voluntarios sanos tras administración de una dosis única de 150 mg. El aclaramiento medio en los ancianos (0,39 ml/min/kg) está dentro del intervalo de los valores de aclaramiento medio (0,31 a 0,65 ml/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos tras la administración de dosis únicas de 30 a 450 mg.

### **Pacientes con insuficiencia renal:**

Se administró una dosis única de 100 mg de lamotrigina a doce voluntarios con insuficiencia renal crónica y a otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis. El CL/F medio fue de 0,42 ml/min/kg (insuficiencia renal crónica), 0,33 ml/min/kg (entre hemodiálisis) y 1,57 ml/min/kg (durante la hemodiálisis) comparado con 0,58 ml/min/kg en voluntarios sanos. Las semividas plasmáticas medias fueron de 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 57,4 horas (entre hemodiálisis) y 13,0 horas

(durante la hemodiálisis), comparadas con 26,2 horas en voluntarios sanos. Como media, aproximadamente un 20 % (rango = 5,6 a 35,1) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo, se eliminó durante una sesión de cuatro horas de hemodiálisis. Para esta población de pacientes, la dosis inicial de lamotrigina se debe basar en las medicaciones concomitantes que reciban; a pesar de que se recomienda una reducción en la dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal funcional significativa, esta puede ser eficaz.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis únicas en el que participaron 24 sujetos con grados variables de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como controles. La mediana del aclaramiento aparente de lamotrigina fue de 0,31, 0,24 o 0,10 ml/min/kg en pacientes con Grado A, B o C Child-Pugh, respectivamente, en comparación con 0,34 ml/min/kg en los controles sanos. Las dosis iniciales, las dosis posteriores de escalada y las dosis de mantenimiento deberán reducirse por lo general en aproximadamente un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Grado B de Child-Pugh) y un 75 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (Grado C de Child-Pugh). Las dosis posteriores de escalada y las dosis de mantenimiento deberán ajustarse en función de la respuesta clínica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **Teratogenicidad**

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

En ratas se ha observado un incremento en la mortalidad fetal y post-natal cuando se administró lamotrigina en etapas tardías de la gestación (días 15-20). Estos efectos se observaron a las exposiciones al fármaco clínicamente esperadas.

Los experimentos en animales no evidenciaron alteraciones en la fertilidad debidas a lamotrigina. En ratas, lamotrigina redujo los niveles de ácido fólico fetal. La deficiencia de ácido fólico está relacionada con un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas en animales y en seres humanos.

#### **Mutagenicidad**

Los resultados obtenidos de un gran número de pruebas de mutagenicidad muestran que lamotrigina no presenta un riesgo genético para los seres humanos.

#### **Carcinogenicidad**

En los estudios a largo plazo en ratones y ratas no se evidenció un potencial carcinogénico de lamotrigina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Relación de excipientes**

Carbonato de calcio  
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución  
Silicato de aluminio y magnesio  
Carboximetilalmidón de sodio

Povidona K30  
Sacarina de sodio  
Saborizante de grosella negra  
Estearato de magnesio.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

Lamictal 2 mg comprimidos dispersables: 2 años.  
Todos los demás: 3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar protegido de la luz y de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

### LAMICTAL 2 mg comprimidos dispersables

Frasco de Polietileno de alta densidad (PEAD) conteniendo 30 comprimidos.

### LAMICTAL 5 mg comprimidos dispersables

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 56 comprimidos dispersables.

### LAMICTAL 25 mg comprimidos dispersables

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 21 comprimidos dispersables (envase iniciación para terapia combinada con inhibidores enzimáticos),

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 42 comprimidos dispersables (envase iniciación para monoterapia),

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 56 comprimidos dispersables.

### LAMICTAL 50 mg comprimidos dispersables

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 42 comprimidos dispersables (envase iniciación para terapia combinada con inductores enzimáticos),

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 56 comprimidos dispersables

### LAMICTAL 100 mg comprimidos dispersables

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 56 comprimidos dispersables.

### LAMICTAL 200 mg comprimidos dispersables

Blister PVC/PVDC/Al conteniendo 30 comprimidos dispersables.

## **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

No procede.

## **7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline, S.A.  
P.T.M. - C/ Severo Ochoa, 2  
28760 - Tres Cantos  
(Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- LAMICTAL 2 mg Comprimidos Dispersables: 64.391
- LAMICTAL 5 mg Comprimidos Dispersables: 61.561
- LAMICTAL 25 mg Comprimidos Dispersables: 61.569
- LAMICTAL 50 mg Comprimidos Dispersables: 61.562
- LAMICTAL 100 mg Comprimidos Dispersables: 61.568
- LAMICTAL 200 mg Comprimidos Dispersables: 61.563

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- LAMICTAL 5 mg Comprimidos Dispersables: 13 Abril 1998
- LAMICTAL 25 mg Comprimidos Dispersables: 11 Febrero 1999
- LAMICTAL 50 mg, 100 mg, 200 mg, Comprimidos Dispersables: 12 Noviembre 2001
- LAMICTAL 2 mg Comprimidos Dispersables: 23 Noviembre 2001

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio de 2006