FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamotrigina Tevagen 50 mg comprimidos masticables y dispersables EFG
Lamotrigina Tevagen 100 mg comprimidos masticables y dispersables EFG
Lamotrigina Tevagen 200 mg comprimidos masticables y dispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable y dispersable de Lamotrigina Tevagen 50 mg contiene 50 mg de lamotrigina.

Cada comprimido masticable y dispersable de Lamotrigina Tevagen 100 mg contiene 100 mg de lamotrigina.

Cada comprimido masticable y dispersable de Lamotrigina Tevagen 200 mg contiene 200 mg de lamotrigina.

Cada comprimido masticable y dispersable de 50 mg contiene 19,45 mg de sorbitol como sorbitol carbonato cálcico.

Cada comprimido masticable y dispersable de 100 mg contiene 38,9 mg de sorbitol como sorbitol carbonato cálcico.

Cada comprimido masticable y dispersable de 200 mg contiene 77,8 mg de sorbitol como sorbitol carbonato cálcico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos masticables y dispersables

Comprimidos masticables y dispersables de 50 mg: comprimidos: color blanco o casi blanco, de forma cuadrada con puntas redondeadas, que lleva grabado en una cara los caracteres “L” y “50” la otra cara lisa.

Comprimidos masticables y dispersables de 100 mg comprimidos: de color blanco o casi blanco, de forma cuadrada con puntas redondeadas, que lleva grabado en una cara los caracteres “L” y “100” y la otra cara lisa.

Comprimidos masticables y dispersables de 200 mg comprimidos: de color blanco o casi blanco, de forma cuadrada con puntas redondeadas, que lleva grabado en una cara los caracteres “L” y “200” y la otra cara lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Adultos y adolescentes de 13 años y en adelante

- Tratamiento complementario o en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas.
- Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut: Lamotrigina está indicado como tratamiento complementario pero puede utilizarse como fármaco antiepiléptico de inicio (FAE) en el síndrome de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lennox-Gastaut.

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 (ver sección 5.1).

Lamotrigina Tevagen no está indicado para el tratamiento agudo de episodios maniacos o depresivos.

4.2. Posología y forma de administración

Los comprimidos masticables y dispersables de Lamotrigina Tevagen se pueden masticar, disolver en una pequeña cantidad de agua (al menos la suficiente para cubrir el comprimido) o tragar enteros con una pequeña cantidad de agua.

Si la dosis calculada de lamotrigina (por ejemplo para el tratamiento de epilepsia en niños o en pacientes con insuficiencia hepática) 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 la terapia con lamotrigina en pacientes que hayan suspendido el tratamiento por cualquier motivo, el médico debe valorar la necesidad de realizar una escalada de dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, ya que el riesgo de que se produzca erupción cutánea grave está relacionado con la administración de dosis iniciales elevadas y con la realización de escaladas de dosis superiores a la recomendada para lamotrigina (ver sección 4.4). Cuanto mayor sea el intervalo de tiempo desde la última dosis (desde la interrupción del tratamiento), más se debe considerar la realización de una escalada de la dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo de tiempo desde la retirada de lamotrigina sobrepase en cinco veces la semivida de eliminación del medicamento (ver sección 5.2), generalmente se debe volver a realizar un escalado a la dosis de mantenimiento de Lamotrigina Tevagen de acuerdo con la pauta posológica recomendada.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con Lamotrigina Tevagen en el caso de pacientes que hayan interrumpido previamente el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociadas al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo.

Epilepsia

La escalada de dosis recomendada y la dosis de mantenimiento para adultos y adolescentes de 13 años y en adelante (Tabla 1) y para niños y adolescentes entre 2 y 12 años (Tabla 2) se muestra a continuación. No se deben superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca erúpción cutanea (ver sección 4.4)

Cuando se abandone el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs) administrados de forma concomitante o cuando se administren otros FAEs a tratamientos previos que ya contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que puede tener sobre la farmacocinética de lamotrigina la administración/retirada de estos fármacos (ver sección 4.5).

Tabla 1: Adultos y adolescentes de 13 años y en adelante – pauta de tratamiento recomendada en epilepsia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia:	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) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 -100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina –ver sección 4.5)**:**			
Esta pauta posológica debe utilizarse con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	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) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 25 – 50 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica debe utilizarse sin asociarse a valproato, pero puede ser administrada en asociación con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 – 400 mg/día (divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan 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) Para alcanzar las dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 – 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección 4.5), se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.			

Tabla 2: Niños y adolescentes entre 2 y 12 años – Pauta de tratamiento recomendada en epilepsia (dosis diaria total en mg/kg peso corporal/día)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
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 la dosis de mantenimiento, éstas pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina –ver sección 4.5)**:**			
Esta pauta posológica se debe utilizar con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	0,15 mg/kg/día* (una vez al día)	0,3 mg/kg/día (una vez al día)	1 − 5 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, éstas pueden aumentarse en un máximo de 0,3 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis máxima de mantenimiento de 200 mg/día.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	1,2 mg/kg/día (divididos en dos dosis)	5 − 15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, éstas pueden aumentarse en un máximo de 1,2 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis máxima de mantenimiento de 400 mg/día.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente 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)	1 − 10 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, éstas pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg/día cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis máxima de mantenimiento de 200 mg/día.
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección 4.5), se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos masticables y dispersables de 2 mg: * Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es de 1 mg o más, pero menos de 2 mg, Lamotrigina 2 mg comprimidos masticables y dispersables puede tomarse en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, lamotrigina no se debe administrar.

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 con edad comprendida entre dos y seis años requieran la dosis de mantenimiento más alta del rango recomendado.

Una vez se haya alcanzado el control epiléptico con el tratamiento complementario, los FAEs administrados de forma concomitante pueden ser retirados y los pacientes pueden continuar en monoterapia con Lamotrigina Tevagen.

Niños menores de 2 años
La información de la que se dispone sobre la eficacia y seguridad de lamotrigina como terapia complementaria de crisis parciales en niños de edades comprendidas entre 1 mes y 2 años (ver sección 4.4) es limitada. No se dispone de información en niños menores de 1 mes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años. En caso de que, en base a las necesidades clínicas, se tomará la decisión de iniciar el tratamiento en esta población, deben consultarse las secciones 4.4, 5.1 y 5.2.

Trastorno bipolar

En las siguientes tablas se describe la escalada de dosis recomendada y la dosis de mantenimiento para adultos de 18 años de edad y en adelante. El régimen de transición supone la realización de una escalada de dosis de lamotrigina hasta que se alcance una dosis de mantenimiento estable a lo largo de 6 semanas (Tabla 3) después de lo cual, si está clínicamente indicado, se pueden retirar los otros fármacos psicótropos y/o FAEs que se estén administrando. (Tabla 4). El ajuste de dosis tras añadir otros fármacos psicótropos y/o FAEs se detalla a continuación (Tabla 5). No se deben superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca erupción cutánea (ver sección 4.4).

Tabla 3: Adultos de 18 años y en adelante – escalado de dosis recomendada hasta una dosis diaria total de mantenimiento estable en el tratamiento del trastorno bipolar

Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Semana 5	Dosis de estabilización (Semana 6)*
Monoterapia con lamotrigina O terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):				
Esta pauta posológica se debe utilizar con otros medicamentos que no inhiban o induzcan significantemente la glucuronidación de lamotrigina	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 empleadas en ensayos clínicos
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina- ver sección 4.5):				

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Esta pauta posológica se debe utilizar siempre con valproato independientemente del uso concomitante con otros medicamentos	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 - 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.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):				
Esta pauta posológica se debe utilizar sin valproato pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	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 la dosis habitual a 400 mg/día en la semana 7 si fuera necesario para alcanzar la respuesta óptima (divididos en dos dosis)
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección 4.5), se debe utilizar el escalado de dosis como tratamiento recomendado para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.				

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

Tabla 4: Adultos de 18 años y en adelante – dosis diaria total de mantenimiento estable, seguida de la retirada de fármacos concomitantes en el tratamiento del trastorno bipolar

Una vez que se ha logrado la dosis diaria de mantenimiento estable, el resto de los fármacos administrados conjuntamente pueden retirarse, según se describe a continuación:

Pauta de tratamiento	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 (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina- ver sección 4.5), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Cuando se retire el valproato, 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 (ver sección 4.5), dependiendo de la dosis original de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se retiren los siguientes medicamentos:	400 mg/día	400 mg/día	300 mg/día	200 mg/día
	300 mg/día	300 mg/día	225 mg/día	150 mg/día

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	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 (ver sección 4.5):				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se retiren medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis de mantenimiento alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; divididos en dos dosis) (rango de dosis 100 - 400 mg/día)			
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección 4.5), la pauta de tratamiento recomendada de lamotrigina es, inicialmente, mantener la dosis actual y ajustar el tratamiento basándose en la respuesta clínica.				

* La dosis se puede aumentar a 400 mg/día a demanda.

Tabla 5: Adultos de 18 años y en adelante– ajuste de la dosis diaria de lamotrigina tras añadir otros fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar

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 los estudios de interacción realizados con otros fármacos, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

Pauta de tratamiento	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (antes de la adición)	Semana 1 (empezando con adición)	Semana 2	A partir de la Semana 3
Al añadir valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina – ver sección 4.5), dependiendo de la dosis original de lamotrigina**:**				
Esta pauta posológica se debe utilizar siempre que se añada 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 (ver sección 4.5), dependiendo de la dosis de partida de lamotrigina:				
Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se añadan los siguientes medicamentos, 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 (ver sección 4.5):				

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Esta pauta posológica se debe utilizar cuando se administren otros medicamentos que no inhiban o induzcan significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Mantener la dosis de mantenimiento alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/día; divididos en dos dosis) (rango de dosis 100 - 400 mg/día)
En pacientes que toman medicamentos de los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver sección 4.5) se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato.	

Discontinuación de Lamotrigina Tevagen en pacientes con trastorno bipolar
En los ensayos clínicos realizados, no se observó aumento de la incidencia, de la gravedad o del tipo de reacciones adversas producidas tras la finalización brusca del tratamiento con lamotrigina en comparación con placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden interrumpir el tratamiento con Lamotrigina Tevagen sin realizar una reducción gradual de la dosis.

Niños y adolescentes menores de 18 años
No se recomienda el uso de Lamotrigina Tevagen en niños menores de 18 años de edad debido a que un estudio aleatorizado de retirada demostró resultados de eficacia no significativos y un aumento de las notificaciones de suicidios (ver secciones 4.4 y 5.1).

Recomendaciones generales de dosificación de Lamotrigina Tevagen en poblaciones especiales

Mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales
Se ha demostrado que la administración de una combinación de etinilestradiol/levonogestrel (30 mcg/150 mcg) produce un aumento del aclaramiento de lamotrigina de aproximadamente el doble, lo que da lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina. Después de realizar la escalada de dosis, puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta el doble) para conseguir una respuesta terapéutica óptima. Durante la semana libre de tratamiento con la píldora, se han observado aumentos de los niveles de lamotrigina de hasta el doble. Los efectos adversos relacionados con la dosis no pueden ser excluidos. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre del anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales; ver secciones 4.4 y 4.5).

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
En la mayoría de los casos puede ser necesario incrementar la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta el doble (ver secciones 4.4 y 4.5). 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, salvo que la respuesta clínica justifique la utilización de incrementos mayores. Se recomienda realizar mediciones de las concentraciones séricas de lamotrigina antes y después del inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales, para confirmar que la concentración basal de lamotrigina se mantiene. En caso necesario, deberá modificarse adecuadamente la dosis de lamotrigina. En aquellas mujeres que tomen anticonceptivos hormonales cuya pauta posológica incluya una semana de intervalo libre de toma del anticonceptivo, se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles séricos de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento p.ej.: en los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre de toma de anticonceptivo (por ejemplo, uso de anticonceptivos hormonales administrados de forma continua o el uso de métodos no hormonales; ver secciones 4.4 y 4.5).

Cese 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, en la mayoría de los casos reducir la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta como máximo la mitad de la dosis (ver sección 4.4 y 4.5). Se recomienda una reducción gradual de la dosis diaria de lamotrigina de 50-100 mg cada semana (no excediendo el 25% de la dosis diaria total por semana)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del inicio del 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 llevar a cabo una monitorización de los niveles séricos de lamotrigina durante la tercera semana de tratamiento p.ej.: en los días 15 a 21 del ciclo del anticonceptivo. Las muestras para la evaluación de los niveles de lamotrigina no se deben recoger en la primera semana después del cese permanente de la píldora anticonceptiva.

Inicio de tratamiento con lamotrigina en pacientes que estén tomando anticonceptivos hormonales
La escalada de dosis debe seguir las pautas recomendadas descritas en las tablas.

Inicio y cese 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 de recomendada de lamotrigina.

Uso con atazanavir /ritonavir
Cuando se administra lamotrigina a un tratamiento en curso con atazanavir/ritonavir, no debería ser necesario realizar ajustes en la escalada de dosis recomendada de lamotrigina.
En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, se puede necesitar un incremento en la dosis de lamotrigina si se administra atazanavir/ritonavir o una disminución de la misma, si se suspende el tratamiento con atazanavir/ritonavir. Se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles plasmáticos de lamotrigina antes y durante las dos semanas posteriores al inicio o a la retirada del tratamiento con atazanavir/ritonavir, para ver si es necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina (ver sección 4.5).

Uso con lopinavir /ritonavir
Cuando se administra lamotrigina a un tratamiento en curso con lopinavir/ritonavir, no debería ser necesario realizar ajustes en la escalada de dosis recomendada de lamotrigina.
En pacientes que están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, se puede necesitar un incremento en la dosis de lamotrigina si se administra lopinavir/ritonavir o una disminución de la misma, si se suspende el tratamiento con lopinavir /ritonavir. Se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles plasmáticos de lamotrigina antes y durante las dos semanas posteriores al inicio o a la retirada del tratamiento con lopinavir /ritonavir, para ver si es necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina (ver sección 4.5).

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)
No es necesario realizar 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 adulta (ver sección 5.2).

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 en base 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 sección 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
La dosis inicial de escalado y de mantenimiento se debe reducir generalmente en aproximadamente un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación Child-Pugh) y en un 75 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de la clasificación Child-Pugh). Las dosis de escalado y de mantenimiento se deben ajustar en base a la respuesta clínica (ver sección 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Erupción cutánea

Se han notificado casos de aparición de reacciones adversas cutáneas generalmente en las primeras 8 semanas tras iniciar el tratamiento con lamotrigina. La mayoría de las erupciones son leves y se resuelven espontáneamente. No obstante, también se han notificado casos de erupciones cutáneas graves que requirieron hospitalización y la discontinuación de lamotrigina. Estos casos incluyeron reacciones cutáneas potencialmente mortales como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocido como síndrome de hipersensibilidad (SHS) (ver sección 4.8).

En estudios con adultos en los que se utilizaron las recomendaciones de dosificación de lamotrigina actuales, la incidencia de aparición de erupciones cutáneas graves es aproximadamente de 1 de cada 500 pacientes con epilepsia. Aproximadamente la mitad de estos casos se han notificado como Síndrome de Stevens-Johnson (1 de cada 1.000). En ensayos clínicos en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de erupción cutánea grave es aproximadamente 1 de cada 1.000.

El riesgo de que se produzcan erupciones cutáneas graves en niños 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 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 que se esté produciendo una reacción adversa al tratamiento de lamotrigina en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las ocho primeras semanas de tratamiento.

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

- La administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas y superando la dosis de escalado recomendada del tratamiento de lamotrigina (ver sección 4.2).
- Uso concomitante de valproato, (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros FAEs, 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.

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 SSJ/NET (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 uso de lamotrigina.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción cutánea deben ser examinados lo antes posible y se les debe retirar el tratamiento con Lamotrigina Tevagen inmediatamente, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el tratamiento con lamotrigina. No se recomienda reiniciar el tratamiento con Lamotrigina Tevagen en el caso de pacientes que hayan interrumpido con anterioridad el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociadas al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo. Si el paciente ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) por el uso de lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento con lamotrigina en estos pacientes en ningún caso.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

También se han notificado casos de erupción cutánea como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyeron fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías en sangre e hígado y meningitis aséptica (ver sección 4.8). El síndrome de hipersensibilidad muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, dar lugar a coagulación intravascular diseminada y a fallo multiorgánico. Es importante resaltar que pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (fiebre, linfadenopatía), incluso cuando la erupción cutánea no es evidente. En el caso de que aparezcan dichos signos y síntomas, se debe examinar al paciente inmediatamente y se debe interrumpir el tratamiento con lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos al retirar el medicamento la meningitis aséptica fue reversible, pero en un número de casos hubo recurrencia al exponerse de nuevo a lamotrigina. La re-exposición dio lugar a una aparición rápida de los síntomas que con frecuencia fueron más graves. El tratamiento con lamotrigina no se debe reiniciar en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento debido a una meningitis aséptica asociada a un tratamiento previo con lamotrigina.

También se ha notificado la fotosensibilidad asociada al uso de lamotrigina (ver sección 4.8). En varios casos, la reacción se había producido con una dosis alta (400 mg o más) al producirse un aumento de la dosis o una rápida titulación ascendente. También se sospecha de fotosensibilidad asociada a la lamotrigina en los pacientes que muestran signos de fotosensibilidad (por ejemplo, señales exageradas de insolación). Se debe evaluar la conveniencia de interrumpir el tratamiento. Si se considera que continuar el tratamiento con la lamotrigina está justificado clínicamente, se debe aconsejar al paciente que evite la exposición al sol y a la luz UV artificial y que tome medidas de protección (por ejemplo, el uso de ropas y cremas solares).

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con FAEs para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con FAEs también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para lamotrigina. Por lo tanto, se debe monitorizar en los pacientes la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida y valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a las personas que cuidan a los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

En pacientes con trastorno bipolar puede producirse un empeoramiento de los síntomas depresivos y/o tendencias suicidas emergentes, con independencia de que estén tomando medicación para el trastorno bipolar, incluyendo tratamiento con Lamotrigina Tevagen. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén en tratamiento con Lamotrigina Tevagen para el trastorno bipolar y que presenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas. Esta monitorización es especialmente importante al inicio del tratamiento y cuando se realicen cambios/ajustes en la dosis. Algunos pacientes, incluyendo los que presenten antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan un grado significativo de ideación suicida anterior al inicio del tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de tener pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben monitorizarse cuidadosamente durante el tratamiento.

Se recomienda precaución al cambiar el régimen de tratamiento, incluyendo la posible discontinuación de la medicación, en pacientes que experimenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) 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.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamotrigina:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta hasta aproximadamente el doble el aclaramiento de lamotrigina dando lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina (ver sección 4.5). El descenso de los niveles de lamotrigina se ha asociado con una pérdida del control de las crisis epilépticas. Para conseguir una respuesta terapéutica máxima, en la mayoría de los casos, tras la escalada de dosis puede que sea necesaria la administración de dosis de mantenimiento más altas de lamotrigina (hasta el doble). Cuando se suspende el tratamiento con anticonceptivos hormonales, el aclaramiento de lamotrigina puede reducirse a la mitad. Incrementos en las concentraciones de lamotrigina pueden estar asociados con efectos adversos relacionados con la dosis. Se debe monitorizar a los pacientes al respecto.

En mujeres que no están tomando un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y están tomando un anticonceptivo hormonal que incluye una semana sin medicación (semana de intervalo "libre de toma de anticonceptivo"), durante esa semana se producirán incrementos graduales transitorios en los niveles de lamotrigina (ver sección 4.2). Los cambios en los niveles de lamotrigina pueden asociarse con efectos adversos. Por lo tanto, se recomienda como terapia anticonceptiva de primera línea, la utilización de anticonceptivos sin una semana de intervalo libre de toma de anticonceptivo (por ejemplo, uso de 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 estos medicamentos pueden modificar 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, tras la administración concomitante de lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (etilnilestradiol/levonorgestrel) se ha observado un leve aumento en el aclaramiento de levonorgestrel y cambios en los niveles séricos de FSH y LH (ver sección 4.5). El impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria es desconocido. 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 simultánea. Por tanto, se debe instar a los pacientes a comunicar rápidamente a su médico cualquier cambio producido en su ciclo menstrual, por ej., sangrado intermestrual.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil del ácido dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, existe la posibilidad de que interfiera con el metabolismo del folato durante un tratamiento a largo plazo (ver sección 4.6). Sin embargo, durante el tratamiento prolongado en seres humanos, lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, ni en el volumen corpuscular medio, ni en las concentraciones de folato celular en suero o en glóbulos rojos durante un período de 1 año, ni en las concentraciones de folato celular en glóbulos rojos durante un período de 5 años.

Insuficiencia renal

En estudios a dosis única en sujetos que presentaban insuficiencia renal en fase terminal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se alteraron significativamente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal puesto que es esperable que se produzca la acumulación del metabolito glucurónido.

Pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos que contienen lamotrigina

No se debe administrar Lamotrigina Tevagen a pacientes que están siendo tratados simultáneamente con otros medicamentos que contengan lamotrigina sin consultarlo previamente con el médico.

Desarrollo en niños
No se dispone de datos del efecto de lamotrigina sobre el crecimiento, maduración sexual y cognitiva, desarrollo emocional y del comportamiento en niños.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Precauciones relacionadas con la epilepsia

Como ocurre con otros FAEs, la retirada brusca de lamotrigina puede dar lugar a la aparición de crisis convulsivas 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 estado epiléptico, 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.

Se puede observar un empeoramiento clínico significante de la frecuencia de crisis convulsivas, en lugar de una mejoría. En pacientes que presenten más de un tipo de crisis, debe valorarse el beneficio observado en el control de un tipo de crisis concreto respecto al empeoramiento de cualquier otro tipo de crisis.

La administración de lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas.

Hay datos que sugieren que las respuestas de la administración de lamotrigina en combinación con inductores enzimáticos son menores que las respuestas obtenidas por la administración de lamotrigina junto con medicamentos antiepilépticos que no sean inductores enzimáticos. Se desconoce la razón de este efecto.

En niños que estén tomando lamotrigina para el tratamiento de las crisis de ausencia típica, puede que no se mantenga la eficacia del tratamiento en todos los pacientes.

Precauciones relacionadas con el trastorno bipolar

Niños y adolescentes 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.

ECG tipo Brugada
En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)
Se han notificado casos de LHH en pacientes que estan tomando lamotrigina (ver sección 4.8.) El LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, os síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal.
Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.

Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa alternativa.

Excipientes de Lamotrigina Tevagen 50 mg
Este medicamento contiene 19,45 mg de sorbitol carbonato cálcico en cada comprimido, equivalente a 5,82 mg de sorbitol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Excipientes de Lamotrigina Tevagen 100 mg
Este medicamento contiene 38,9 mg de sorbitol carbonato cálcico en cada comprimido, equivalente a 11,67 mg de sorbitol.
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Excipientes de Lamotrigina Tevagen 200 mg
Este medicamento contiene 77,8 mg de sorbitol carbonato cálcico en cada comprimido, equivalente a 23,34 mg de sorbitol.
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Se ha identificado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs). Los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden, además, afectar al aclaramiento aparente de lamotrigina. Los inductores fuertes o moderados de la enzima del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que también son conocidos por inducir a las UGTs, pueden también aumentar el metabolismo de lamotrigina.

Aquellos medicamentos que han demostrado tener un impacto clínicamente significativo en el metabolismo de lamotrigina están indicados en la Tabla 6. La guía de dosificación específica para estos fármacos se proporciona en la sección 4.2.

Tabla 6: Efectos de otros medicamentos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Medicamentos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	**Medicamentos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina**	**Medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina**
Valproato	Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona Rifampicina Lopinavir/ritonavir Etinilestradiol/ levonorgestrel combinación*	Oxcarbazepina Felbamato Gabapentina Levetiracetam Pregabalin Topiramato Zonisamida Litio Bupropión Olanzapina Aripripazol Lacosamida Perampanel

* Para orientación en la pauta posológica (ver sección 4.2).

* No se han estudiado otros tratamientos hormonales sustitutivos y anticonceptivos orales, aunque éstos podrían afectar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina de manera similar (ver sección 4.2 y 4.4).

No hay evidencias de que la administración de lamotrigina produzca una inducción o inhibición clínicamente significativas de las enzimas del citocromo P450. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es escaso y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Interacciones de fármacos antiepilépticos

El valproato inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de lamotrigina y aumenta casi al doble el valor medio de la semivida de lamotrigina. En pacientes que se encuentren en tratamiento concomitante con valproato, se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado (ver sección 4.2).

Algunos fármacos antiepilépticos (tales como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona), que inducen las enzimas del citocromo P450 también inducen a las UGTs y además, aumentan el metabolismo de lamotrigina. En pacientes que se encuentren en tratamiento concomitante con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona, se debe utilizar el régimen de tratamiento apropiado (ver sección 4.2).

Se han notificado efectos adversos que afectan al sistema nervioso central, como mareos, ataxia, dipoplía, visión borrosa y nauseas en pacientes en tratamiento con lamotrigina a los que se les administró carbamazepina. Estos efectos adversos normalmente desaparecen cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Se ha observado un efecto similar en un estudio con voluntarios adultos sanos a los que se les administró lamotrigina y oxcarbazepina, pero no se han estudiado los posibles efectos de una reducción en la dosificación.

En la literatura, existe información de casos en los que la administración concomitante de lamotrigina y oxcarbazepina produjo una disminución de los niveles de lamotrigina. Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado con voluntarios adultos sanos a los que se les administraron 200 mg de lamotrigina y 1.200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de lamotrigina y viceversa. Por lo tanto, en pacientes que reciben terapia concomitante con oxcarbazepina, se debe usar la pauta de tratamiento para lamotrigina en terapia añadida sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.2).

En un estudio realizado con voluntarios sanos, la administración conjunta de felbamato (1.200 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.

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 que modifique el aclaramiento aparente de lamotrigina.

Las posibles interacciones entre levetiracetam y lamotrigina se evaluaron mediante determinación de las concentraciones séricas de ambos fármacos durante los ensayos clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que lamotrigina no afecta a la farmacocinética de levetiracetam y viceversa.

En estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no se vieron afectadas con la administración concomitante de pregabalina (200 mg 3 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%.

En un estudio en pacientes con epilepsia, se administró conjuntamente zonizamida (200-400 mg/día) y lamotrigina (150-500 mg/día) durante 35 días sin efectos significativos en la farmacocinética de lamotrigina.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con crisis parciales de inicio, la administración concomitante con lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó a las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.
En un conjunto de análisis de datos de tres ensayos clínicos controlados con placebo, que investigaban la combinación con perampanel en pacientes con crisis parciales de inicio y con convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias, se observó que la dosis más alta de perampanel evaluada (12 mg/día) aumentó el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aclaramiento de lamotrigina en menos de un 10%. Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque se han notificado cambios en las concentraciones plasmáticas de otros FAEs, 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 FAEs de su lugar de unión a las proteínas plasmáticas.

Interacciones de lamotrigina con agentes psicoactivos

La farmacocinética del litio, tras 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.

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.

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

La administración de dosis orales múltiples de 400 mg de lamotrigina al día no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de risperidona administrada en una dosis única de 2 mg a 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 risperidona en monoterapia, y no se notificó ningún caso cuando se administró lamotrigina en monoterapia.

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 desde 10 mg/día hasta los 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 Cmax y en la AUC de lamotrigina de aproximadamente un 10%. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

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

Interacciones con anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la farmacocinética de lamotrigina
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 Cmax de lamotrigina del 52% y 39% respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron de forma gradual durante la semana de "intervalo libre de toma de anticonveptivo", siendo las concentraciones pre-dosis al final de dicha semana, de una media aproximadamente dos veces superiores al período de tratamiento concomitante (ver sección 4.4). No es necesario ajustar la pauta recomendada de la escalada de dosis de lamotrigina únicamente por el uso de anticonceptivos hormonales, pero la dosis de mantenimiento de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

lamotrigina necesita ser aumentada o disminuida en la mayoría de los casos cuando se inicia o se interrumpe el uso de anticonceptivos orales (ver sección 4.2).

Efectos de lamotrigina en la farmacocinética de anticonceptivos hormonales
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 Cmax 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 supresión 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 sección 4.4). 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 medicamentos

En un estudio realizado en 10 voluntarios varones, rifampicina produjo un incremento en el aclaramiento y una disminución en la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. Los pacientes en tratamiento concomitante con rifampicina, deben seguir el régimen de tratamiento adecuado (ver sección 4.2).

En un estudio realizado con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir redujo a la mitad la concentración plasmática de lamotrigina, probablemente por inducción de la glucuronidación. Se debe utilizar el regimen de tratamiento apropiado en pacientes que reciben terapia concomitante con lopinovir/ritonavir (ver sección 4.2).

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de atazanavir/ritonavir (300mg/100mg) durante 9 días redujo el AUC 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 (ver sección 4.2).

Los datos de una evaluación *in vitro* demuestran que lamotrigina, pero no su metabolito 2-N-glucurónido, es un inhibidor del Transportador Orgánico 2 (TCO 2) a concentraciones con potencial relevancia clínica. Estos datos demuestran que lamotrigina es un inhibidor de TCO 2 con un valor CI50 de 53,8 μM. La co-administración de lamotrigina con medicamentos que se excretan por vía renal y que son substratos de TCO 2 (por ejemplo, metformina, gabapentina y vareniclina), puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos.
Aunque la significación clínica de esto no ha sido definida claramente, se debe tener en cuenta en pacientes a los que se co-administren estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgo relacionado con fármacos antiepilépticos

Las mujeres que estén en edad fértil deben disponer del consejo de un especialista. Cuando una mujer decida quedarse embarazada se debe reevaluar la necesidad del tratamiento con FAEs. En mujeres que se encuentren en tratamiento para la epilepsia, la terapia con antiepilépticos (FAEs) no se debe interrumpir de forma brusca ya que esto podría dar lugar a la aparición de convulsiones, lo que puede ocasionar graves consecuencias para la madre y el feto.

Siempre que sea posible, se de usar monoterapia, ya que la terapia con múltiples FAEs podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que el uso en monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Riesgo relacionado con lamotrigina
Embarazo
La gran cantidad de datos en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo (más de 8700), no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves incluyendo fisuras orales. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3).

En el caso de que se considere necesario el tratamiento con lamotrigina durante el embarazo, se recomienda administrar la menor dosis terapéutica posible.

Lamotrigina tiene un ligero efecto inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que teóricamente puede producir un aumento del riesgo de daño embriofetal debido a la reducción de los niveles de ácido fólico. Se puede considerar la administración de ácido fólico en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas y en mujeres embarazadas, durante 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 disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina durante el embarazo con riesgo potencial de pérdida de control de las crisis epilépticas. Después del nacimiento los niveles de lamotrigina pueden aumentar rápidamente con el riesgo de aparición de efectos adversos relacionados con la dosis. Por lo tanto, las concentraciones séricas de lamotrigina se deben monitorizar antes, durante y después del embarazo, así como después del nacimiento. Si es necesario, se debería adaptar la dosis para mantener la concentración sérica de lamotrigina en el mismo nivel que antes del embarazo, o adaptarla de acuerdo a la respuesta clínica. Además, las reacciones adversas relacionadas con la dosis deben monitorizarse después del nacimiento.

Lactancia
Existen informes que indican 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 pueden aparecer efectos farmacológicos.

Debe valorarse el posible beneficio de la lactancia materna frente al potencial riesgo de efectos adversos para el niño. En caso de que una mujer decida alimentar con leche materna durante el tratamiento con lamotrigina, se debe monitorizar la aparición de efectos adversos en el niño, como sedación, erupción cutánea y una ganancia de peso escasa.

Fertilidad
Experimentos con animales no revelaron trastornos en la fertilidad por lamotrigina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dos estudios realizados en voluntarios han demostrado que el efecto de lamotrigina en la coordinación visual, movimiento de los ojos, balanceo del cuerpo y los efectos subjetivos sedantes no se diferenciaron del placebo. En ensayos clínicos con lamotrigina, se han informado efectos adversos de carácter neurológico tales como mareo y diplopía. Por lo tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta el tratamiento con lamotrigina, antes de conducir o de utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas para las indicaciones de epilepsia y de trastorno bipolar están basadas en los datos disponibles de los estudios controlados y otras experiencias clínicas y se listan en la siguiente tabla. Las

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

categorías de frecuencias que aparecen en la tabla provienen de los estudios clínicos controlados (epilepsia en monoterapia (identificados con el símbolo †) y trastorno bipolar (identificados con el símbolo §)). Cuando la frecuencia entre los estudios clínicos en epilepsia y en trastorno bipolar es diferente, se muestra la frecuencia más conservadora. Sin embargo, cuando no estén disponibles los datos de los estudios clínicos controlados, la frecuencia se ha obtenido de otras experiencias clínicas.

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas de órganos	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anomalías hematológicas[1] incluyendo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, linfohistiocitosis hemafogocítica (LHH) (ver sección 4.4)	Muy raras
	Linfadenopatía[1] Pseudolinfoma	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de hipersensibilidad[2] (incluyendo síntomas tales como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías de la sangre e hígado, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico)	Muy raras
	Hipogammagloblulinemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Agresividad, irritabilidad	Frecuentes
	Confusión, alucinaciones, tics (tics motores y/o vocales)	Muy raras
	Pesadillas	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza†§	Muy frecuentes
	Somnolencia†§, mareo†§, temblor†, insomnio†, agitación§	Frecuentes
	Ataxia†	Poco frecuentes
	Nistagmo†	Raras
	Inestabilidad, alteraciones del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson[3], efectos extrapiramidales, coreoatetosis†, aumento en la frecuencia de convulsiones	Muy raras
	Meningitis aséptica (ver sección 4.4)	Raras
Trastornos oculares	Diplopía†, visión borrosa†	Poco frecuentes
	Conjuntivitis	Raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	Náuseas†, vómitos†, diarrea†, sequedad de boca§	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Fallo hepático, insuficiencia hepática[4], aumento en los valores de las pruebas de función hepática	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea[5§] Alopecia Reacción de fotosensibilidad Síndrome de Stevens–Johnson§ , Necrolisis epidérmica tóxica Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos	Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia§ Reacciones de tipo lupus	Frecuentes Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio†, dolor§, dolor de espalda§	Frecuentes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

[1]Las anomalías hematológicas y la linfadenopatía pueden o no estar asociadas al síndrome de hipersensibilidad (ver Trastornos del sistema inmunológico).

[2]La erupción cutánea también se ha notificado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos entre los que se incluyen 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 (ej. fiebre, linfadenopatía). Si tales signos y síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y se debe suspender el tratamiento con lamotrigina si no se puede establecer una etiología alternativa.

[3]Estas reacciones adversas se han notificado durante otros usos clínicos. Se ha notificado que la administración de lamotrigina puede empeorar los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, así como producir en casos aislados efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin enfermedad previa.

[4]La insuficiencia hepática normalmente aparece en asociación con reacciones de hipersensibilidad, pero también se han comunicado casos aislados sin la aparición de signos de hipersensibilidad.

[5]En ensayos clínicos en adultos, aparecieron erupciones cutáneas hasta en un 8-12% de los pacientes tratados con lamotrigina y en un 5-6% de los pacientes a los que se les administró placebo. Las erupciones cutáneas dieron lugar a la retirada del tratamiento con lamotrigina en un 2% de los pacientes. La erupción cutánea, normalmente de aspecto maculopapular, aparece generalmente en las 8 semanas tras el inicio del tratamiento y desaparece al retirar la lamotrigina (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han dado casos de erupciones cutáneas graves potencialmente mortales, que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Aunque la mayoría de los pacientes se recupera con la retirada del tratamiento con lamotrigina, algunos pacientes experimentan lesiones cutáneas irreversibles, que raramente pueden provocar la muerte (ver sección 4.4).

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

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

La erupción cutánea también se ha notificado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (ver Trastornos del sistema inmunológico).
En tratamientos de larga duración con lamotrigina se ha notificado una disminución de la densidad mineral del hueso, osteopenia, osteoporosis y fracturas. El mecanismo por el cual lamotrigina afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: http://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis entre 10 y 20 veces superiores a la dosis terapéutica máxima, incluyendo casos mortales. La sobredosis ha dado lugar a la aparición de síntomas entre los que se incluyen nistagmo, ataxia, alteración de la conciencia, crisis de gran mal y coma. En pacientes con sobredosis, también se ha observado ensanchamiento del QRS (retraso en la conducción intraventricular). Cuando la duración del ensanchamiento del QRS es mayor a 100 ms, puede asociarse a toxicidad más grave.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente se debe ingresar en un hospital y se le debe aplicar el tratamiento adecuado. Si es necesario debe llevarse a cabo una terapia dirigida a reducir la absorción (carbón activo). Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica del paciente. 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 con hemodiálisis como tratamiento de la sobredosis. En seis voluntarios con insuficiencia renal, el 20% de lamotrigina fue eliminado del organismo durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis (ver sección 5.2).

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 dependiente de uso y voltaje de los canales de sodio voltaje dependientes. Inhibe la descarga repetitiva sostenida de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (el neurotransmisor que juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas). Es probable que estos efectos contribuyan a las propiedades anticonvulsionantes de lamotrigina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En cambio, los mecanismos por los que lamotrigina ejerce su acción terapéutica en el trastorno bipolar no se han establecido, aunque la interacción con los canales de sodio voltaje dependientes es probable que sea importante.

Efectos farmacodinámicos

En estudios diseñados 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, 1.000 mg de fenitoína y 10 mg de diazepam alteraron notablemente la coordinación fina visual motora y movimientos oculares, incrementaron el balanceo 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 balanceo corporal como la frecuencia cardiaca, mientras que los resultados obtenidos con dosis de lamotrigina de 150 y 300 mg no se diferenciaron de los resultados obtenidos con placebo.

Eficacia y seguridad clínica en niños entre 1 y 24 meses

La eficacia y seguridad de la terapia añadida en las crisis parciales en pacientes de 1 y 24 meses de edad, ha sido evaluada en un pequeño estudio de retirada de tratamiento, doble ciego controlado con placebo. El tratamiento fue iniciado en 177 pacientes con una pauta de ajuste de dosis similar a la de niños de entre 2 y 12 años. La dosis más baja disponible es la de lamotrigina 2 mg, por lo tanto la pauta de dosis estándar fue adaptada en algunos casos durante la fase de ajuste de dosis (por ejemplo, mediante la administración de un comprimido de 2 mg en días alternativos, cuando la dosis calculada fuera menor de 2 mg). Los niveles séricos fueron medidos al final de la segunda semana de ajuste de dosis y la dosis siguiente se redujo o se aumentó si la concentración superaba los 0,41 µg/ml, concentración esperada en adultos en este punto. La reducción de dosis hasta el 90% fue requerida en algunos pacientes al final de la segunda semana. Treinta y ocho pacientes que respondieron al tratamiento (> 40% reducción de la frecuencia de crisis) fueron aleatorizados a placebo o continuaron el tratamiento con lamotrigina. La proporción de pacientes con fracaso del tratamiento fue del 84% (16/19 pacientes) en el grupo de placebo y un 58% (11/19 pacientes) en el grupo de lamotrigina. La diferencia no fue estadísticamente significante: 26,3% CI95%-2,6%<> 50,2%, p=0,07.

Un total de 256 pacientes de entre 1 y 24 meses fueron expuestos a lamotrigina en un rango de dosis de 1 a 15 mg/kg/día hasta alcanzar las 72 semanas. El perfil de seguridad de lamotrigina en niños de entre 1 y 2 años fue similar al de niños de mayor edad con la excepción de que se informaron empeoramientos clínicamente significativos de las crisis epilépticas, siendo estas más frecuentes en niños menores de 2 años de edad (26%) en comparación con niños mayores (14%).

Eficacia y seguridad clínica en el síndrome de Lennox-Gastaut

No hay datos para la monoterapia en crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut

Eficacia clínica en la prevención de trastornos del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar

La eficacia de lamotrigina en la prevención del trastorno del estado del ánimo en pacientes con trastorno bipolar tipo I ha sido evaluada en dos estudios.

El estudio SCAB2003 fue multicéntrico, doble ciego, doble simulación, controlado con placebo y litio, aleatorizado, a dosis fija para la evaluación a largo plazo de la prevención de recaídas y recurrencia de depresión y/o manía en pacientes con trastorno bipolar tipo I que hubieran experimentado episodios de depresión mayor recientes o durante la inclusión en el estudio. Una vez estabilizados con lamotrigina en monoterapia o terapia añadida, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a 5 grupos de tratamiento: lamotrigina (50, 200, 400 mg/día), litio (niveles en suero de 0,8 a 1,1 mMol/l) o placebo durante un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

máximo de 76 semanas (18 meses). La variable principal fue "Tiempo hasta una intervención debido a un episodio del trastorno del ánimo (TIME)", donde las intervenciones fueron farmacoterapia adicional o terapia electroconvulsiva (ECT). El estudio SCAB2006 tuvo un diseño similar al estudio SCAB2003, pero se diferencia del estudio SCAB2003 en la dosis flexible de evaluación de lamotrigina (100 a 400 mg/día) e incluye pacientes con trastorno bipolar tipo I que hubieran experimentado episodios de manias recientes o durante la inclusión en el estudio.Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resumen de los resultados de los estudios de investigación de la eficacia de lamotrigina en la prevención de trastornos del estado del ánimo en pacientes con trastorno bipolar I

'Proporción' de pacientes sin eventos en la semana 76						
	Estudio SCAB2003 Bipolar I			**Estudio SCAB2006 Bipolar I**		
Criterios de inclusión	Episodios de depresión mayor			Episodios de manía mayor		
	Lamotrigina	Litio	Placebo	Lamotrigina	Litio	Placebo
Sin intervención	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valor-p ensayo Log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Sin depresión	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valor-p ensayo Log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Sin manía**	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valor-p ensayo Log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

En análisis comparativos del tiempo hasta el primer episodio depresivo y el tiempo hasta el primer episodio maniaco/hipomaniaco o episodios mixtos, los pacientes tratados con lamotrigina tuvieron tiempos significativamente mayores hasta el primer episodio de depresión que pacientes tratados con placebo, y no hubo diferencias de tratamiento estadísticamente relevantes con respecto al tiempo hasta la aparición de episodios maniacos/hipomaniacos o episodios mixtos.

La eficacia de lamotrigina en combinación con estabilizadores del estado del ánimo no ha sido estudiada adecuadamente.

Niños (10-12 años de edad) y adolescentes (13-17 años de edad) En un estudio multicéntrico de retirada aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, se evaluó la eficacia y seguridad de lamotrigina de liberación inmediata como tratamiento co-adyuvante de mantenimiento para retrasar los episodios del trastorno del estado de ánimo en niños y adolescentes de ambos sexos (edad entre 10-17 años) que habían sido diagnosticados con trastorno bipolar tipo I y que durante el tratamiento con lamotrigina en combinación con antipsicóticos concomitantes u otros medicamentos estabilizadores del ánimo, el episodio bipolar remitió o mejoró. El resultado del análisis de la variable principal de eficacia (tiempo de aparición de un evento bipolar) no fue estadísticamente significativo (p = 0,0717), por lo que la eficacia no se demostró. Además, los resultados de seguridad mostraron un aumento de las notificaciones de comportamientos suicidas en pacientes tratados con lamotrigina: 5% (4 pacientes) en el grupo de lamotrigina en comparación con 0 pacientes en el grupo de placebo (ver sección 4.2).

Estudio del efecto de lamotrigina en la conducción cardiaca

Un estudio con voluntarios sanos adultos evaluó los efectos de dosis repetidas de lamotrigina (de hasta 400 mg/día) sobre la conducción cardiaca, evaluado mediante ECG de 12 derivaciones. No hubo un efecto clínicamente significativo de lamotrigina sobre el intervalo QT en comparación con el placebo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Lamotrigina se absorbe completa y rápidamente en el intestino sin efecto significativo de 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. Existe una considerable variación interindividual en las concentraciones máximas en estado de equilibrio estacionario, pero dentro del mismo individuo las concentraciones raramente varían.

Distribución
La unión de lamotrigina a proteínas plasmáticas es de alrededor del 55 %; es muy poco probable que el desplazamiento de las proteínas plasmáticas diera lugar a toxicidad.

El volumen de distribución es 0,92 a 1,22 l/kg.

Biotransformación

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 a la farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos y los datos sugieren que las interacciones entre lamotrigina y fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P_{450} son poco probables.

Eliminación
El aclaramiento plasmático aparente en sujetos sanos es de 30 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 plasmática aparente en sujetos sanos es de aproximadamente 33 horas (intervalo de 14 a 103 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 media 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 sección 4.2).

Linealidad

La farmacocinética de lamotrigina es lineal hasta 450 mg, la dosis única más alta probada.

Poblaciones especiales

Niños
El aclaramiento ajustado al peso corporal es mayor en niños que en adultos, con valores más altos en niños menores de cinco años. La semivida de lamotrigina es generalmente más corta en niños que en adultos con un valor medio de aproximadamente 7 horas cuando se administra con fármacos inductores 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 sección 4.2).

Niños entre 2 y 26 meses
En 143 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 y 26 meses, con un peso entre 3 y 16 kg, que recibieron dosis orales por kg de peso corporal similares a las de niños mayores de 2 años, hubo una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reducción del aclaramiento en comparación con niños de mayor edad con el mismo peso corporal. La semivida estimada fue de 23 horas en niños menores de 26 meses con terapia de inducción enzimática, de 136 horas cuando se les co-administró valproato y 38 horas en pacientes tratados sin inhibidores/inductores de enzimas. La variabilidad interindividual del aclaramiento oral fue mayor en el grupo de pacientes pediátricos de 2 a 26 meses (47%). La predicción de los niveles de concentración sérica en niños de 2 a 26 meses fue en general en el mismo rango que los niños mayores, aunque es probable el observar niveles más altos de la concentración máxima (Cmax) en algunos niños con un peso corporal por debajo de 10 kg.

Personas de edad avanzada
Los resultados obtenidos a partir de un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó adultos, jóvenes y 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 aclaramiento 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 ajustar según la medicación concomitante que reciba; una reducción en la dosis de mantenimiento puede ser eficaz en pacientes con insuficiencia renal funcional significativa (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática
Se realizó un estudio farmacocinético de dosis única en el que participaron 24 sujetos con grados variables de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como controles. La media del aclaramiento aparente de lamotrigina fue de 0,31, 0,24 o 0,10 ml/min/kg en pacientes con insuficiencia hepática de grado A, B o C (clasificación 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 en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad a repetidas dosis, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelan riesgos especiales para los seres humanos.

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 del feto, a dosis menores o similares a las esperadas dosis clínicas del fármaco. 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 dosis 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 y periodo post-natal inicial. Estos efectos se observaron a dosis clínicas esperadas del fármaco.

En ratas jóvenes se observó un efecto sobre el aprendizaje en la prueba del laberinto de Biel, un ligero retraso en la separación balanoprepucial y permeabilidad vaginal y una disminución del aumento de peso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

corporal postnatal en animales F1, cuando su exposición al fármaco fue de dos veces superior a la exposición terapéutica en adultos humanos.

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.

Lamotrigina causa inhibición dependiente de la dosis de la corriente del canal hERG en las células embrionarias del riñón humano. La IC50 estuvo nueve veces por encima de la máxima concentración libre terapéutica. Lamotrigina no causa prolongación del intervalo QT en animales a exposiciones por encima de dos veces la máxima concentración libre terapéutica. En un estudio clínico, no hubo efectos clínicamente significativos de lamotrigina en el intervalo QT de voluntarios sanos adultos (ver sección 5.1).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol carbonato cálcico (E-420)
Celulosa microcristalina/ sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Almidón de maíz sin gluten
Talco
Sacarina sódica (E-954II),
Saborizante de grosella negra
Sílice coloidal anhidra
Estearilfumarato de sodio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

50 mg comprimidos masticables y dispersables
Blister PVC-Aclar/Al conteniendo 42 comprimidos masticables y dispersables (envase iniciación para terapia combinada con inductores enzimáticos).
Blister PVC-Aclar/Al conteniendo 56 comprimidos masticables y dispersables.

100 mg comprimidos masticables y dispersables
Blister PVC-Aclar/Al conteniendo 56 comprimidos masticables y dispersables.

200 mg comprimidos masticables y dispersables
Blister PVC-Aclar/Al conteniendo 30 comprimidos masticables y dispersables.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas (Madrid) 28108

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lamotrigina Tevagen 50 mg comprimidos masticables y dispersables EFG: 67.352
Lamotrigina Tevagen 100 mg comprimidos masticables y dispersables EFG: 67.350
Lamotrigina Tevagen 200 mg comprimidos masticables y dispersables EFG: 67.351

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Lamotrigina Tevagen 50 mg comprimidos masticables y dispersables EFG: 13/12/2005
Lamotrigina Tevagen 100 mg comprimidos masticables y dispersables EFG: 13/12/2005
Lamotrigina Tevagen 200 mg comprimidos masticables y dispersables EFG: 13/12/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios