

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LAMICTAL COMPRIMIDOS

LAMICTAL COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES

PRESENTACIONES

Comprimidos que contienen ya sea 25, 50 ó 100 mg de Lamotrigina.

Comprimidos que contienen ya sea 5, 25, 50, 100 ó 200 mg de Lamotrigina, que pueden masticarse, dispersarse en un líquido o tragarse enteros.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos dispersables/masticables

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

EPILEPSIA:

Uso combinado: Lamictal está indicado como terapia adjunta en crisis parciales en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad o mayores.

Lamictal también está indicado como terapia adjunta en las crisis generalizadas, incluidas las convulsiones tónico- clónicas y las asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad o mayores.

Monoterapia: Lamictal está indicado en monoterapia en pacientes adultos con crisis parciales en las crisis generalizadas, incluidas las convulsiones tónico-clónicas y las asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut y que están en tratamiento con un sólo medicamento anticonvulsivante inductor enzimático.

La seguridad y eficacia de Lamictal no ha sido establecida en los siguientes casos:

1. Como monoterapia inicial
2. Para conversión a monoterapia a partir del tratamiento con un anticonvulsivante no inductor enzimático (Por ejemplo: Valproato).
3. Para conversión simultánea a monoterapia a partir de un tratamiento previo con dos o más medicamentos anticonvulsivantes.
4. En pacientes menores de 16 años, a excepción de aquellos con crisis parciales y crisis generalizadas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

TRASTORNO BIPOLAR

Adultos de 18 años y más años de edad

Lamictal está indicado para el tratamiento de mantención del desorden bipolar tipo I para disminuir la frecuencia de aparición de trastornos del ánimo (depresión, manía, hipomanía, episodios mixtos).

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de LAMICTAL deben ser ingeridos completos, y no deben ni masticarse ni triturarse.

Los comprimidos de LAMICTAL dispersable/masticable pueden masticarse, ser dispersados en un pequeño volumen de agua (una cantidad al menos suficiente para cubrir completamente el comprimido) o deglutirse enteros con un poco de agua.

Si la dosis calculada de LAMICTAL, por ejemplo para uso en niños (sólo en epilepsia) o pacientes con insuficiencia hepática, no puede ser dividida en múltiples comprimidos de menor concentración, la dosis a ser administrada es la equivalente a la menor concentración más cercana de todos los comprimidos.

Reinicio de terapia

Los prescriptores deben evaluar la necesidad de aumento progresivo hasta la dosis de mantenimiento cuando reinician LAMICTAL en pacientes que han discontinuado LAMICTAL por cualquier motivo, dado que el riesgo de exantema grave se asocia con dosis de inicio elevadas y con situaciones en las que se excede el aumento progresivo de dosis recomendado para LAMICTAL (VER Advertencias y Precauciones). Cuanto mayor el intervalo de tiempo desde la última dosis, más debe considerarse el aumento progresivo hasta lograr la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo de discontinuación de LAMICTAL excede las cinco vidas medias (ver Farmacocinética), LAMICTAL debería aumentarse en forma progresiva hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo a un esquema apropiado.

Se recomienda que LAMICTAL no sea reiniciado en pacientes que lo han discontinuado debido a exantema asociado con tratamiento previo con LAMICTAL, salvo que el beneficio potencial supere claramente el riesgo.

EPILEPSIA

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con LAMICTAL o se agregan otras DAEs (drogas antiepilépticas) a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (vea *Interacciones*).

Adultos mayores de 12 años de edad (ver Tabla 1).

Posología en monoterapia para la epilepsia

La dosis inicial de LAMICTAL en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o divididos en dos dosis. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis (vea *Advertencias y Precauciones*).

Posología en terapia agregada para la epilepsia

En los pacientes que tomen valproato con/sin alguna otra droga antiepiléptica (DAE), la dosis inicial de lamotrigina es de 25 mg día por medio durante dos semanas, seguida por 25 mg una vez al día durante dos semanas. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 25-50 mg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 100-200 mg/día, administrados una vez al día o dividido en dos tomas.

En los pacientes que tomen DAE concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de lamotrigina (ver *Interacciones*) con/sin otros DAE (excepto valproato), la dosis inicial de lamotrigina es de 50 mg una vez al día durante dos semanas, seguida por 100 mg/día administrada dividida en dos tomas durante dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 100 mg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 200-400 mg/día dividida en dos tomas.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de lamotrigina para obtener la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que se encuentren tomando otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de la lamotrigina (ver interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es de 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis deberá ser incrementada hasta un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas, hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es de 100 a 200 mg/día, administrada una vez al día o dividida en dos tomas.

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para adultos y mayores de 12 años de edad:

Régimen de tratamiento		Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dividida en dos tomas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia adjunta con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12,5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dividida en dos tomas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia adjunta sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dividido en dos tomas)	200 – 400 mg (dividido en dos tomas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver <i>interacciones</i>)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dividida en dos tomas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman DAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con <i>LAMICTAL</i> (vea <i>Interacciones</i>), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para <i>LAMICTAL</i> con valproato concurrente.				

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni la del escalamiento subsecuente (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Niños desde 2 a 12 años de edad (Ver tabla 2):

En los pacientes que tomen valproato con/sin algún otra DAE, la dosis inicial de lamotrigina es de 0,15 mg/kg de peso corporal/día administrada una vez durante dos semanas, seguida por 0,3 mg/kg/día administrada una vez al día durante dos semanas. Posteriormente, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 0,3 mg/kg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 1 a 5 mg/kg/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 200 mg/día.

En los pacientes que tomen DAEs concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de la lamotrigina (ver interacciones) con/sin otras DAEs (excepto valproato), la dosis inicial de lamotrigina es de 0,6 mg/kg de peso corporal/día dividida en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida por 1,2 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias durante dos semanas. En adelante, la dosis debe ser aumentada en un máximo de 1,2 mg/kg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento, para obtener la respuesta óptima, es de 5-15 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de la lamotrigina (ver Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es de 0,3 mg/kg de peso corporal/día administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias durante dos semanas, seguida de 0,6 mg/kg/día administrados una vez al día o divididos en dos tomas diarias por dos semanas. En adelante, la dosis debe ser aumentada a un máximo de 0,6 mg/kg cada 1-2 semanas hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener la respuesta óptima es de 1-10 mg/kg/día administrados una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios de peso.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado para niños de 2-12 años de edad en la farmacoterapia combinada de la EPILEPSIA (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento		Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento
Terapia adjunta con valproato independiente de cualquier medicamento concomitante		0,15 mg/kg* (una vez al día)	0,3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0,3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dividida en dos tomas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia adjunta sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).	0,6 mg/kg (dividida en dos dosis)	1,2 mg/kg (dividida en dos dosis)	Incrementos de 1,2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dividida en dos tomas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>)	0,3 mg/kg (dividida en una o dos dosis)	0,6 mg/kg (dividida en una o dos dosis)	Incrementos de 0,6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dividida en dos tomas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman DAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
*Cuando la menor potencia comercializada son los comprimidos de 5 mg: si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 2,5 a 5 mg, entonces se pueden tomar 5 mg día por medio durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 2,5 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL. No es posible iniciar con exactitud la terapia con LAMICTAL usando las guías posológicas recomendadas en pacientes pediátricos con pesos menores a 17 kg.				

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni el escalamiento subsecuente de la dosis (*ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Es posible que los pacientes de 2 a 6 años de edad requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del intervalo recomendado.

Niños menores de 2 años de edad:

No ha sido estudiado el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 2 años de edad (*véase Estudios Clínicos*). Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMICTAL en niños menores de 2 años de edad.

TRASTORNO BIPOLAR

Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no deben excederse la dosis inicial ni el escalamiento subsecuente de la dosis (*ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

LAMICTAL se recomienda para uso en los pacientes con trastorno bipolar en riesgo de un futuro episodio depresivo.

Para prevenir la recurrencia de los episodios depresivos se debe observar el siguiente régimen de transición. El régimen de transición involucra el escalamiento de la dosis de lamotrigina a una dosis de mantenimiento de la estabilización durante seis semanas (*ver Tabla 3, más adelante*) después de lo cual, si está clínicamente indicado, otros fármacos psicotrópicos y/o antiepilépticos pueden ser discontinuados (*ver Tabla 4*).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de Lamictal en la manía.

Tabla 3: Escalamiento de la dosis hasta la dosis de mantenimiento recomendada para adultos (mayores de 18 años de edad) tratados para TRASTORNO BIPOLAR

Régimen de Tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de Estabilización Objetivo (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo, valproato	12,5 mg (administración de 25 mg día por medio)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dividido en dos tomas diarias)	100 mg (una vez al día o dividido en dos tomas diarias) (máxima dosis diaria de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO estén tomando inhibidores como el valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dividido en dos tomas diarias)	200 mg (dividido en dos tomas diarias)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día si es necesario en la semana 7 (dividida en dos tomas diarias)
c) Monoterapia con lamotrigina o Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones) Por ejemplo: litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina.	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dividida en dos tomas diarias)	100 mg (una vez al día o dividida en dos tomas diarias)	200 mg (Rango de dosis de 100-400 mg) (una vez al día o dividido en dos tomas diarias)
NOTA: En los pacientes que toman DAES de los que no se conozca actualmente la interacción farmacocinética con la lamotrigina, se debería usar el escalamiento de la dosis recomendado para la lamotrigina con la administración concurrente de valproato.				

**La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.

a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (por ejemplo: Valproato).

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato.

Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones). En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día, sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con Lamictal o terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. Por ejemplo: litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina.

La dosis inicial de Lamictal en pacientes que estén tomando litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina y no están tomando inductores o inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina o están tomando lamotrigina en monoterapia, es de 25 mg una vez al día durante dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día (o dividido en dos tomas diarias) durante dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis diaria total de mantenimiento para la estabilización en el TRASTORNO BIPOLAR después de la discontinuación de los fármacos psicotrópicos o antiepilépticos concomitantes.

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina (por ejemplo: Valproato)	Duplicar la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana. Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones) (incluyendo litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman DAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado con LAMICTAL y valproato concurrente.			

* La dosis puede ser aumentada hasta 400 mg/día, según sea necesario.

(a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina por ejemplo, valproato.

Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de *LAMICTAL* al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.

(b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de LAMICTAL (vea *Interacciones*).

A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de LAMICTAL en el transcurso de tres semanas.

(c) Después de la discontinuación de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativas la glucuronidación de lamotrigina (*Ver Interacciones*); tales como fármacos psicotrópicos o DAEs sin interacción farmacocinética clínica por ejemplo, litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazapina.

Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de Lamictal en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR después de la adición de otros medicamentos:

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosis diaria de lamotrigina en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR después de la adición de otras medicaciones

Régimen de Tratamiento	Dosis actual de estabilización de lamotrigina (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina por ejemplo, valproato, dependiendo de la dosis original de lamotrigina.	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina, en pacientes que NO estén tomando valproato y dependiendo de la dosis original de lamotrigina. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones).	Mantener la dosis objetivo alcanzada en el escalamiento de la dosis (200 mg/día) (rango de 100-400 mg)			
NOTA: En los pacientes que toman DAEs de los que no se conozca actualmente la interacción farmacocinética con la lamotrigina, se debería usar el régimen de tratamiento recomendado para la lamotrigina con la administración concurrente de valproato.				

Discontinuación de Lamictal en pacientes con trastorno bipolar:

En las pruebas clínicas, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de LAMICTAL comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMICTAL sin reducción paulatina de la dosis.

- **Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)**

El uso de LAMICTAL no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (vea *Advertencias y Precauciones*). No se ha evaluado la seguridad y eficacia de LAMICTAL para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS GENERALES PARA LAMICTAL EN POBLACIONES DE PACIENTES ESPECIALES

- **Mujeres que toman anticonceptivos hormonales**

(a) Inicio de LAMICTAL en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina (vea *Advertencias y Precauciones e Interacciones*), no serán necesarios ajustes a las guías de escalamiento de dosis recomendadas para LAMICTAL solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina) o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina o si se agrega LAMICTAL en ausencia de valproato, o de algún inductor de la glucuronización de la lamotrigina (ver *Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar*).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta el doble de acuerdo con la respuesta clínica individual (ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

(c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta en un 50% de acuerdo con la respuesta clínica individual (ver *Advertencias y precauciones e Interacciones*).

- **Ancianos (mayores de 65 años de edad):**

No se requiere un ajuste de la dosis con relación al esquema recomendado. La farmacocinética de la lamotrigina en este grupo de edad no difiere significativamente de la farmacocinética en una población de adultos no ancianos.

- **Insuficiencia hepática:**

Las dosis iniciales, de escalamiento y mantenimiento, generalmente deben ser reducidas en aproximadamente 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) y en aproximadamente 75% en los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh). Las dosis de escalamiento y mantenimiento deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta clínica (*ver Propiedades Farmacocinéticas*).

- **Insuficiencia renal:**

Se debe proceder con precaución cuando se administre lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. Para los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, las dosis iniciales de lamotrigina deben estar basadas en el régimen de DAEs de los pacientes; dosis de mantenimiento reducidas podrían ser eficaces para los pacientes con insuficiencia renal significativa (*ver Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso*). Para información farmacocinética más detallada ver *Propiedades Farmacocinéticas*.

CONTRAINDICACIONES

Lamictal está contraindicado en los individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o cualquier otro ingrediente de la preparación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reacciones cutáneas

Existen reportes de reacciones cutáneas adversas, las cuales generalmente se han presentado en las primeras 8 semanas después del inicio del tratamiento con lamotrigina (Lamictal). La mayoría de los exantemas son leves y autolimitados; sin embargo, también se han reportado reacciones cutáneas serias que requirieron hospitalización y discontinuación de la lamotrigina. Entre éstas han figurado reacciones cutáneas potencialmente mortales, tales como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (*ver Efectos Adversos*).

En los adultos reclutados en estudios que utilizaron las recomendaciones actuales de dosificación de la lamotrigina, la frecuencia de reacciones cutáneas

serias es de aproximadamente 1 en 500 pacientes con epilepsia. Aproximadamente la mitad de estos casos han sido reportados como el SSJ (1 en 1.000).

En los estudios clínicos de pacientes con trastorno bipolar la frecuencia de reacción cutánea seria es de aproximadamente 1 en 1.000.

El riesgo de reacción cutánea seria en los niños es mayor que en los adultos.

Los datos disponibles de varios estudios sugieren que la frecuencia de las reacciones cutáneas asociadas con hospitalización en los niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños la presentación inicial de un exantema puede ser confundida con una infección; los médicos deberían considerar la posibilidad de una reacción medicamentosa en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las ocho primeras semanas de tratamiento.

Además, el riesgo global de exantema parece estar fuertemente asociado con:

Las altas dosis iniciales de lamotrigina y cuando se excede el escalamiento recomendado de la dosis del tratamiento con lamotrigina (*ver Posología y Método de Administración*).

El uso concomitante de valproato (*ver Posología y Método de Administración*).

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente 3 veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen un exantema deben ser evaluados con rapidez y la lamotrigina debe ser discontinuada inmediatamente a menos que la reacción cutánea no esté claramente relacionada con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar LAMICTAL en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociada con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se han reportado reacciones cutáneas como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades de la sangre y el hígado y meningitis aséptica (*ver Efectos Adversos*). El síndrome exhibe un amplio espectro de severidad clínica y, en raras ocasiones, podría resultar en coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia orgánica múltiple. Es importante destacar que las manifestaciones iniciales de la hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque no se manifieste el exantema. Si se presentan esos signos y síntomas el paciente debe ser **Lamictal, Versión GDS 36/IP115, (31 de Mayo de 2011)**

evaluado inmediatamente y la lamotrigina debe ser discontinuada si no puede establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia; además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar tienen un riesgo elevado de desarrollar suicidalidad. Un 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente de si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo LAMICTAL.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con DAEs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de DAEs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes que estén recibiendo LAMICTAL para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y potencial de suicidio, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente si se presentan dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de LAMICTAL:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg / 150 mcg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea *Interacciones*). Luego de la titulación, pueden ser necesarias dosis de mantenimiento de lamotrigina más altas (hasta dos veces) serán necesarias, en la mayoría de los casos, para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (por ejemplo: "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "*Recomendaciones posológicas generales para LAMICTAL en poblaciones de pacientes especiales, Posología y administración*".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y serán necesarios ajustes a la dosis de lamotrigina en la mayoría de los casos.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y terapias de reemplazo hormonal, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de LAMICTAL sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurren un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos (vea Interacciones). Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, por ejemplo: sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (véase Interacciones). Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de LAMICTAL con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo: no se recomienda dofetilida).

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa; por lo tanto, durante el tratamiento a largo plazo hay una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato. Sin embargo, durante la administración prolongada en humanos, la lamotrigina no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, el volumen globular medio o las concentraciones séricas o eritrocíticas de folato hasta por 1 año o de las concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Insuficiencia renal

En los estudios de dosis únicas en sujetos con insuficiencia renal en etapa terminal, las concentraciones plasmáticas de lamotrigina no mostraron alteraciones significativas. Sin embargo, debe esperarse acumulación del metabolito glucurónido; por lo tanto, debería procederse con precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

Lamictal no debería administrarse, sin consultar antes a un médico, a pacientes que estén siendo tratados actualmente con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina.

EPILEPSIA

Igual que con otras DAEs, la discontinuación brusca de la lamotrigina puede provocar convulsiones de rebote. A menos que se requiera una discontinuación brusca por problemas de seguridad (por ejemplo, erupción cutánea), la dosis de lamotrigina debe ser reducida gradualmente durante un período de 2 semanas.

En la literatura hay reportes de que las crisis convulsivas graves, incluyendo el *status epilepticus* pueden dar lugar a rabdomiólisis, disfunción orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultado fatal. Se han presentado casos similares en asociación con el uso de lamotrigina.

TRASTORNO BIPOLAR

Niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se han identificado las UDP-glucuronil transferasas como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. No hay evidencia de que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas oxidativas metabolizantes de fármacos en el hígado, y es improbable que ocurran interacciones entre la lamotrigina y fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y es improbable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina (*Ver posología y Administración*)

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbitona Rifampicina Lopinavir/ritonavir	Litio Bupropión Olanzapina Oxcarbazepina Felbamato Gabapentina Levetiracetam
	Atazanavir/ritonavir* Combinación etinilestradiol/levonorgestrel **	Pregabalina Topiramato Zonisamida Aripiprazol

* Para obtener orientación sobre la dosificación, véase Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes.

** No se han estudiado otros anticonceptivos orales y terapias de reemplazo hormonal, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina. Ver *Posología y Administración – Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales* (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y *Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales*.

• Interacciones que involucran a los DAEs (*vea Posología y administración*)

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de este fármaco.

Ciertos agentes antiepilépticos (tales como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona) que inducen enzimas metabolizantes de fármacos en el hígado, inducen la glucuronidación metabólica de lamotrigina e intensifican el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de LAMICTAL. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1.200 mg dos veces al día) con LAMICTAL (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron LAMICTAL con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de LAMICTAL resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con LAMICTAL (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios *in vitro* indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

- **Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos (vea Posología y administración)**

La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis únicas de LAMICTAL en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y $C_{\max}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud sea clínicamente relevante. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de LAMICTAL, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró LAMICTAL únicamente.

Los experimentos de inhibición *in vitro* indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos *in vitro* también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la $C_{\max}$ y el AUC de lamotrigina. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

- **Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales**

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina.

En un estudio con 16 voluntarias, 30 mcg de etinilestradiol/150 mcg de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y Cmax de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (por ejemplo, semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta. **Ver Posología y Administración- Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales (instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales.**

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y Cmax de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 sujetos. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación (vea *Advertencias y precauciones*). No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

- **Interacciones que involucran a otros medicamentos**

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la vida media de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En **Lamictal, Versión GDS 36/IP115, (31 de Mayo de 2011)**

pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes (vea *Posología y administración*).

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado (ver *Posología y Administración*).

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente. Si bien se ha mostrado que el uso concomitante de atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (ver Interacciones), no serían necesarios ajustes al plan de escalamiento de dosis recomendado por el solo uso de atazanavir/ritonavir. El escalamiento de dosis debe seguir el plan recomendado según si LAMICTAL está siendo agregado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si LAMICTAL está siendo agregado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina. En pacientes que ya estaban recibiendo dosis de mantenimiento de LAMICTAL y que no reciben inductores de la glucuronidación de lamotrigina, puede ser necesario incrementar la dosis de LAMICTAL si se agrega atazanavir/ritonavir, o disminuirla si se discontinúa atazanavir/ritonavir.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potenciales clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor más potente del OCT 2 que la cimetidina, con valores de IC₅₀ de 53,8 µM y 186 µM, respectivamente (véase Advertencias y Precauciones).

•Interacciones que involucran a pruebas de laboratorio

Se ha reportado que LAMICTAL interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de LAMICTAL sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2.000 mujeres expuestas a la monoterapia con LAMICTAL durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un incremento en el riesgo de malformaciones aisladas del paladar (hendiduras). En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de LAMICTAL en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de LAMICTAL.

Al igual que con otros medicamentos, LAMICTAL sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con LAMICTAL.

Lactancia

Se ha notificado que la lamotrigina pasa a la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de LAMICTAL sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con LAMICTAL se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con LAMICTAL antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

REACCIONES ADVERSAS

Con base en los datos disponibles actualmente, los efectos adversos han sido divididos en secciones específicas de epilepsia y trastorno bipolar. Sin embargo, al considerar el perfil global de seguridad de la lamotrigina deberían consultarse ambas secciones. En la sección de Epilepsia se incluyen las reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización

El siguiente convencionalismo ha sido utilizado para la clasificación de los efectos adversos:

Muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$).

EPILEPSIA:

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	: Exantema.
Raros	: Síndrome de Stevens-Johnson.
Muy raros	: Necrólisis epidérmica tóxica.

En los estudios clínicos doble ciegos de terapia de adición, en adultos se presentaron exantemas hasta en 10% de los pacientes que tomaron lamotrigina y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Las reacciones cutáneas requirieron discontinuación del tratamiento con lamotrigina en 2% de los pacientes. El exantema, habitualmente de apariencia maculopapular, generalmente se presenta dentro de las 8 primeras semanas desde el inicio del tratamiento y remite con la discontinuación de la lamotrigina (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

En raras ocasiones, se han reportado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell). Aunque la mayoría de los pacientes se restablecen al discontinuar el fármaco, algunos experimentan cicatrización irreversible y ha habido casos raros de muerte asociada. (*Ver Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso*).

El riesgo global de exantema, parece estar fuertemente asociado con:

Las altas dosis iniciales de lamotrigina y cuando se excede el escalamiento recomendado de la dosis del tratamiento con lamotrigina (*ver Posología y Método de Administración*).

El uso concomitante de valproato (*ver Posología y Método de Administración*).

También se han reportado reacciones cutáneas como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos (*ver Trastornos del sistema inmunológico***).

Trastorno del sistema hematológico y linfático

Muy raros : Anormalidades hematológicas (tales como neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden estar asociadas o no con el síndrome de hipersensibilidad (*ver Trastornos del sistema inmunológico***).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros : Síndrome de hipersensibilidad** (que comprende síntomas tales como Fiebre, linfadenopatía, edema facial, alteraciones sanguíneas y hepáticas, coagulación intravascular diseminada (CID), disfunción orgánica múltiple).

**También se han reportado reacciones cutáneas como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y alteraciones sanguíneas y hepáticas. El síndrome exhibe un amplio espectro de severidad clínica y, en raras ocasiones, podría resultar en coagulación intravascular diseminada (CID) y disfunción orgánica múltiple. Es importante destacar que las manifestaciones iniciales de la hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque no se manifieste el exantema. Si se presentan esos signos y síntomas el paciente debe ser evaluado inmediatamente y la lamotrigina debe ser discontinuada si no puede establecerse una etiología alternativa.

Trastornos psiquiátricos

Común : Agresión, Irritabilidad.

Muy raros : Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Durante los estudios clínicos como monoterapia:

Muy común : Cefalea.

Frecuentes : Somnolencia, insomnio, mareo, temblor.

Poco común : Ataxia.

Raro: : Nistagmo

Durante otra experiencia clínica:

Muy frecuentes : Somnolencia, ataxia, cefalea, mareo.

Frecuentes : Nistagmo, temblor, insomnio.

Muy raros : Meningitis aséptica (Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Han habido reportes de que la lamotrigina podría empeorar los síntomas parkinsonianos en los pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así como reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta enfermedad subyacente.

Trastornos oculares

Durante estudios clínicos de monoterapia:

Muy frecuentes : Diplopía, visión borrosa.

Durante otra experiencia clínica:

Muy frecuentes : Diplopía, visión borrosa.

Raro : Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Durante los estudios clínicos de monoterapia:

Común : Náusea, vómito, diarrea

Durante otras experiencias clínicas:

Muy frecuentes : Náuseas, vómito.

Frecuentes : Trastornos gastrointestinal (incluyendo Diarrea).

Trastornos hepatobiliares

Muy raros : Elevaciones en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, insuficiencia hepática.

La disfunción hepática generalmente se presenta en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se han reportado casos aislados sin signos francos de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy raro : Reacciones de tipo lupus.

Trastornos generales y problemas en el sitio de la administración

Frecuentes : astenia.

TRASTORNO BIPOLAR:

Para obtener un perfil global de seguridad de la lamotrigina los siguientes efectos adversos deben ser considerados junto con los observados en la epilepsia.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Durante los estudios clínicos en el trastorno bipolar:

Muy común : Exantema

Raro : Síndrome de Stevens-Johnson.

Si se consideran todos los estudios (controlados y no controlados) en el trastorno bipolar realizados con la lamotrigina, se produjo exantema en el 12% de los pacientes tratados con este fármaco; mientras que en los estudios clínicos controlados en pacientes con trastorno bipolar se reportó exantema en el 8% de los pacientes que tomaron lamotrigina y en el 6% de los que tomaron placebo.

Trastornos del sistema nervioso

Durante los estudios clínicos en el trastorno bipolar:

Muy común : Cefalea.

Frecuentes : Agitación, somnolencia, mareo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Durante los estudios clínicos en el trastorno bipolar:

Común : Artralgia.

Trastornos generales y problemas en el sitio de administración

Durante los estudios clínicos en el trastorno bipolar:

Frecuentes : Dolor, dorsalgia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha reportado la ingestión aguda de dosis de más de 10-20 veces la máxima dosis terapéutica. La sobredosis ha producido síntomas tales como nistagmo, ataxia, deterioro de la conciencia y coma.

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser hospitalizado y se le debe administrar el tratamiento de soporte apropiado, como este clínicamente indicado o según lo recomendado por los centros nacionales de toxicología, donde estén disponibles

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Código ATC: N 03 AX 09

Mecanismo de acción:

Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que la lamotrigina es un bloqueador dependiente del uso de los canales de sodio sensibles al voltaje. Produce un bloqueo dependiente del uso y del voltaje de la descarga repetitiva sostenida en las neuronas en cultivo e inhibe la liberación patológica de glutamato (el aminoácido que desempeña un papel clave en la generación de las

crisis epilépticas), además de inhibir las andanadas de potenciales de acción evocados por el glutamato.

Farmacodinamia:

En las pruebas diseñadas para evaluar los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central, los resultados obtenidos con dosis de 240 mg de lamotrigina administrados a voluntarios sanos no difirieron de los observados con el placebo, mientras que tanto la dosis de 1.000 mg de fenitoína como la de 10 mg de diazepam deterioraron significativamente la coordinación motora visual fina y los movimientos oculares, aumentaron la oscilación del cuerpo y produjeron efectos sedantes subjetivos.

En otro estudio, las dosis orales únicas de 600 mg de carbamazepina deterioraron significativamente la coordinación motora visual fina y los movimientos oculares, al mismo tiempo que aumentaron la oscilación del cuerpo y la frecuencia cardíaca, mientras que los resultados con la lamotrigina en dosis de 150 mg y 300 mg no difirieron de los observados con el placebo.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La lamotrigina es absorbida rápida y totalmente del intestino sin metabolismo significativo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan aproximadamente 2,5 horas después de la administración oral del fármaco. El tiempo hasta la concentración máxima se retarda ligeramente después de los alimentos, pero el grado de absorción no es afectado. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, la máxima dosis individual probada. Hay considerable variación interindividual en las concentraciones máximas en estado estable, pero las concentraciones en un mismo individuo rara vez varían.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%; es muy improbable que el desplazamiento de las proteínas plasmáticas resulte en toxicidad.

El volumen de distribución es de 0,92 a 1,22 L/Kg.

Metabolismo

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

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

farmacocinética de otras DAEs y los datos sugieren que es improbable que se presenten interacciones entre la lamotrigina y los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P₄₅₀.

Eliminación

El clearance promedio en estado estable en adultos sanos es de 39 ± 14 mL/min. El clearance de la lamotrigina es principalmente metabólico con eliminación subsecuente del material glucuronoconjugado en la orina. Menos de 10% es excretado intacto en la orina. Sólo aproximadamente 2% del material relacionado con el fármaco es excretado en las heces. El clearance y la vida media son independientes de la dosis. La vida media de eliminación promedio en adultos sanos es de 24 a 35 horas. En un estudio de sujetos con Síndrome de Gilbert, el clearance aparente medio se redujo en 32% en comparación con los controles normales pero los valores están dentro de los límites de la población en general.

La vida media de la lamotrigina es afectada considerablemente por la medicación concomitante.

La vida media promedio se reduce a aproximadamente 14 horas cuando se administra con fármacos inductores de la glucuronidación tales como la carbamazepina y la fenitoína, y aumenta a un valor promedio de aproximadamente 70 horas cuando se coadministra con valproato solamente (ver Posología y Método de Administración e Interacciones).

Poblaciones de Pacientes Especiales

Niños:

El clearance ajustado por el peso corporal en los niños es más alto que en los adultos, observándose los valores más altos en los niños menores de cinco años de edad. La vida media de la lamotrigina generalmente es más corta en los niños que en los adultos, con un valor promedio de aproximadamente 7 horas cuando se administra con fármacos inductores de enzimas tales como la carbamazepina y la fenitoína y aumenta a valores promedio de 45 a 50 horas cuando se coadministra con valproato solamente. (Ver Posología y Método de Administración).

Ancianos:

Los resultados del análisis farmacocinético de una población que incluyó pacientes jóvenes y ancianos con epilepsia, reclutados de los mismos estudios, indicaron que el clearance de la lamotrigina no cambió en un grado clínicamente relevante. Después de dosis únicas, el aclaramiento aparente disminuyó 12%, de 35 mL/min a los 20 años de edad y a 31 mL/min a los 70 años. El decremento después de 48 semanas de tratamiento fue de 10%, de 41 a 37 mL/min entre los grupos de jóvenes y los de ancianos, respectivamente.

Además, la farmacocinética de la lamotrigina fue estudiada en 12 sujetos sanos de edad avanzada después de una sola dosis de 150 mg. El clearance medio en los ancianos (0,39 mL/min/kg.) se encuentra dentro del intervalo de los valores de clearance promedio (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtenidos en 9 estudios con adultos no ancianos después de dosis únicas de 30 a 450 mg.

Pacientes con insuficiencia renal:

Se administró una sola dosis de 100 mg de lamotrigina a 12 voluntarios con insuficiencia renal crónica y a otros 6 individuos sometidos a hemodiálisis. Los valores del CL/F medio fueron de 0,42 mL/min/kg (insuficiencia renal crónica), 0,33 mL/min/kg (entre las sesiones de hemodiálisis) y 1,57 mL/min/kg (durante la hemodiálisis) en comparación con 0,58 mL/min/kg en voluntarios sanos. Las vidas medias plasmáticas promedio fueron de 42,9 horas (insuficiencia renal crónica), 57,4 horas (entre las sesiones de hemodiálisis) y 13,0 horas (durante la hemodiálisis) en comparación con 26,2 horas en voluntarios sanos. En promedio, aproximadamente 20% (intervalo = 5,6 a 35,1%) de la cantidad de lamotrigina presente en el cuerpo fue eliminado durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. Para esta población de pacientes, las dosis iniciales de lamotrigina deben estar basadas en el régimen de DAEs de los pacientes; las dosis de mantenimiento reducidas podrían ser eficaces para los pacientes con insuficiencia renal significativa.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se hizo un estudio farmacocinético de dosis únicas en 24 sujetos con varios grados de insuficiencia hepática y 12 sujetos sanos como controles. El clearance aparente medio de la lamotrigina fue de 0,31; 0,24 ó 0,10 mL/min/kg en los pacientes con insuficiencia hepática de Grado A, B o C (Clasificación de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con 0,34 mL/min/kg en los controles sanos. Las dosis iniciales, de escalamiento y de mantenimiento generalmente deberían reducirse en aproximadamente 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Grado B de Child-Pugh) y en aproximadamente 75% en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Grado C de Child-Pugh). Las dosis de escalamiento y mantenimiento deberían ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.

ESTUDIOS CLINICOS

Eficacia clínica en la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar:

Dos estudios piloto han demostrado eficacia en la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar tipo I.

El estudio clínico SCAB2003 fue multicéntrico, doble ciego, con doble simulación, controlado con placebo y con litio, aleatorizado, de dosis fijas en la prevención a largo plazo de la recidiva y la recurrencia de la depresión y/o la

manía en pacientes con trastorno bipolar tipo I que habían experimentado recientemente o estaban experimentando actualmente un episodio depresivo mayor. Una vez que se encontraban estabilizados bajo la monoterapia con lamotrigina o lamotrigina más medicación psicotrópica, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cinco grupos de tratamiento: lamotrigina (50, 200, 400 mg/día), litio (concentraciones séricas de 0,8 a 1,1 meq/L) o placebo, durante un máximo de 76 semanas (18 meses). Los regímenes de tratamiento se mantuvieron hasta que un episodio emergente de alteración (depresiva o maníaca) del estado de ánimo hacía que se considerara necesario intervenir con farmacoterapia adicional o terapia electroconvulsiva (TEC).

El punto final primario fue el "Tiempo hasta la Intervención por un Episodio de Alteración del Estado de Ánimo (TIEA)", donde las intervenciones fueron farmacoterapia adicional o TEC. Este punto final fue analizado utilizando tres métodos para manejar los datos de los pacientes que fueron discontinuados antes de tener una intervención. Los valores de p de estos análisis variaron de 0,003 a 0,029. En los análisis confirmatorios del tiempo hasta el primer episodio depresivo y el tiempo hasta el primer episodio maníaco/hipomaníaco o mixto, los pacientes tratados con lamotrigina tuvieron periodos más prolongados hasta el primer episodio depresivo que los pacientes tratados con placebo ($p = 0,047$) y la diferencia entre los tratamientos en lo que respecta al tiempo hasta los episodios maníacos/hipomaníacos o mixtos no fue estadísticamente significativa. El estudio clínico SCAB2006 fue una evaluación multicéntrica, doble ciego, con doble simulación, controlada con placebo y con litio, aleatorizada, de dosis flexible de lamotrigina en la prevención a largo plazo de la recidiva y la recurrencia de la manía y/o la depresión en pacientes con trastorno bipolar I que habían experimentado recientemente o estaban experimentando actualmente un episodio maníaco o hipomaníaco. Una vez estabilizados con la monoterapia con lamotrigina o lamotrigina más medicación psicotrópica, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento: lamotrigina (100 a 400 mg/día), litio (concentraciones séricas de 0,8 a 1,1 meq/L) o placebo, durante un máximo de 76 semanas (18 meses). Los regímenes de tratamiento se mantuvieron hasta que un episodio emergente de alteración (depresiva o maníaca) del estado de ánimo hacía que se considerara necesario intervenir con farmacoterapia adicional o terapia electroconvulsiva (TEC).

El punto final primario fue el "Tiempo hasta la Intervención por un Episodio de Alteración del Estado de Ánimo (TIEA)", donde las intervenciones fueron farmacoterapia adicional o TEC. Este punto final fue analizado utilizando tres métodos para manejar los datos de los pacientes que fueron discontinuados antes de tener una intervención. Los valores de p de estos análisis variaron de 0,003 a 0,023. En los análisis confirmatorios del tiempo hasta el primer episodio depresivo y el tiempo hasta el primer episodio maníaco/hipomaníaco o mixto, los pacientes tratados con lamotrigina tuvieron periodos más prolongados hasta el primer episodio depresivo que los pacientes tratados con placebo ($p = 0,015$) y la diferencia entre los tratamientos en lo que respecta al tiempo hasta los episodios maníacos/hipomaníacos o mixtos no fue estadísticamente significativa.

En los estudios clínicos, la propensión a inducir desestabilización, manía o hipomanía mientras los pacientes se encontraban bajo tratamiento con lamotrigina no fue significativamente diferente a la observada con el placebo.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

Los estudios de lamotrigina sobre la toxicología en la reproducción en animales, a dosis en exceso de la dosis terapéutica en humanos no mostraron efectos teratogénicos. Sin embargo, ya que la lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, existe un riesgo teórico de malformaciones en el feto humano cuando la madre está siendo tratada con un inhibidor de un folato durante el embarazo.

Los resultados de una extensa variedad de pruebas de mutagenicidad indican que la lamotrigina no representa un riesgo genético para el hombre.

La lamotrigina no fue carcinogénica en los estudios a largo plazo en la rata y el ratón.

PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

Lista de excipientes

Comprimidos:

Lactosa
Celulosa microcristalina
Polividona
Almidón Glicolato Sódico
Óxido de hierro amarillo (E172)
Estearato de magnesio

Comprimidos dispersables/masticables:

Carbonato cálcico
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución
Silicato de magnesio y aluminio
Almidón Glicolato Sódico
Polividona
Sacarina sódica
Sabor a grosella negra
Estearato de magnesio

Incompatibilidades

Ninguna reportada.

Precauciones especiales para su almacenamiento**Lamictal Comprimidos:**

Consérvese en lugar seco a no más de 30°C.

Lamictal Comprimidos Dispersables:

Consérvese en lugar seco a no más de 30°C.

Protéjase de la luz.

Presentaciones de venta:

Lamictal comprimidos 25 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos 50 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos 100 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos dispersables/masticables 5 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos dispersables/masticables 25 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos dispersables/masticables 50 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos dispersables/masticables 100 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Lamictal comprimidos dispersables/masticables 200 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

GDS 36 - IPI 15

GlaxoSmithKline