



Fármaco antiepiléptico derivado de la triazina que bloquea los canales de sodio voltaje dependientes, bloqueando las neuronas hiperexcitadas e inhibiendo la liberación patológica de glutamato y aspartato. El mecanismo de acción para el trastorno bipolar no se conoce.

## **USO CLÍNICO**

### **Epilepsia (A):**

Adultos y adolescentes de 13 años 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 (FAE) de inicio en el síndrome de 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.

Niños y adolescentes entre 3 y 12 años de edad: en monoterapia en epilepsias focales benignas (**E: off-label**).

Adolescentes entre 12 y 18 años de edad: en las epilepsias generalizadas idiopáticas en monoterapia y en mujeres como fármaco de elección (**E: off-label**).

### **Trastorno bipolar:**

En niños y adolescentes en el trastorno bipolar tipo I como tratamiento de mantenimiento (**E: off-label**). Lamotrigina no está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o depresivos.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Epilepsia:**

- **Neonatos:** la dosis depende de la medicación concomitante que se esté empleando, si se usan drogas que induzcan la glucuronización de la lamotrigina e incrementan su aclaramiento se ajusta la dosis de la lamotrigina como cuando se utilizan anticonvulsivos con el mismo efecto (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, y primidona). En crisis refractarias (neonatos 14-21 días): se inicia a 2 mg/kg/dosis una vez al día; puede incrementarse en 2 mg/kg/día en intervalos de al menos 7 días con una dosis máxima de 10 mg/kg/día.
- **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 es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamotrigina en niños menores de 2 años.

- **Niños mayores de 2 años:** 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 de entre 2 y 12 años (Tabla 2) se muestra a continuación. No se debe superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca una erupción cutánea.

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

| 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)<br>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<br>Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada |
| <b>Terapia complementaria con valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina)</b>   |  |                                     |  |
| Esta pauta posológica debe utilizarse con valproato a pesar del uso concomitante con otros medicamentos  | 2,5 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)<br>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   |
| <b>Terapia complementaria sin valproato y con inductores de la glucuronidación de lamotrigina</b>  |  |                                     |  |
| Esta pauta posológica debe utilizarse 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) | 200-400 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<br>Algunos pacientes han necesitado tomar 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada                         |

| <b>Terapia complementaria sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina</b>   |                            |                            |  |
|---|----------------------------|----------------------------|--|
| Esta pauta posológica debe utilizarse con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la glucuronidación de lamotrigina de manera significativa  | 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)<br>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 se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, 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)**

| <b>Pauta de tratamiento</b>   | <b>Semanas 1 + 2</b>                                    | <b>Semanas 3 + 4</b>                                    | <b>Dosis de mantenimiento habitual</b>  |
|---|---|---|---|
| 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)<br>Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis 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 |
| <b>Terapia complementaria con valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina)</b>            |   |   |   |
| Esta pauta posológica debe utilizarse con valproato a pesar 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)<br>Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,3 mg/kg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día      |
| <b>Terapia complementaria sin valproato y con inductores de la glucuronidación de lamotrigina</b>       |   |   |   |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <p>Esta pauta posológica debe utilizarse sin valproato, pero puede ser administrada junto con:<br/>fenitoína<br/>carbamazepina<br/>fenobarbital<br/>primidona<br/>rifampicina<br/>lopinavir/ritonavir</p>   | <p>0,6 mg/kg/día<br/>(divididos en dos dosis)</p>              | <p>1,2 mg/kg/día<br/>(divididos en dos dosis)</p>              | <p>5-15 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)<br/>Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 1,2 mg/kg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 400 mg/día</p> |
| <p><b>Terapia complementaria sin valproato y sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina</b></p>  |  |  |   |
| <p>Esta pauta posológica debe utilizarse con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la glucuronidación de lamotrigina de manera significativa</p>   | <p>0,3 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)</p> | <p>0,6 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)</p> | <p>1-10 mg/kg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)<br/>Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden aumentarse en un máximo de 0,6 mg/kg cada una o dos semanas hasta alcanzar la respuesta óptima, con una dosis de mantenimiento máxima de 200 mg/día</p> |
| <p>En pacientes que toman fármacos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la pauta de tratamiento recomendada para la administración conjunta de lamotrigina con valproato</p>  |  |  |   |
| <p>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 dispersables/masticables puede tomarse en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es de menos de 1 mg, no se debe administrar lamotrigina</p> |  |  |   |

**Tratamiento del trastorno bipolar:**

En niños por debajo de 18 años, el diagnóstico y tratamiento solo debe realizarlo un psiquiatra infantil con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dicha patología; se calcula el inicio de la dosis proporcionalmente al peso (con relación a la dosis del adulto) y se sube de la misma manera.

Administración. Vía oral, con o sin alimentos.

**Insuficiencia renal:**

Se debe tener precaución al administrar lamotrigina a pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal terminal, la dosis inicial de lamotrigina debe ajustarse a lo indicado en las recomendaciones posológicas, teniendo en consideración la medicación concomitante que esté tomando el paciente; puede ser eficaz reducir las dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal significativa.

**Insuficiencia hepática:**

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

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la lamotrigina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

**PRECAUCIONES****Erupción cutánea:**

Puede ocurrir exantema cutáneo (10%) y ser lo bastante importante para requerir hospitalización o supresión de medicamento; ocurren exantemas cutáneos graves (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson) en alrededor del 1% de los pacientes pediátricos; además en la edad pediátrica, puede ser mayor el riesgo de exantema en pacientes que reciben ácido valproico, una dosis alta o incrementos rápidos de la dosis, el exantema suele presentarse en las dos a ocho primeras semanas de tratamiento, pero puede ocurrir después una terapéutica prolongada (p. ej. seis meses). Pueden ocurrir exantemas benignos, pero no es posible predecir los exantemas que se tornarán importantes o pondrán en peligro la vida; el fabricante recomienda (por lo general) suspender la lamotrigina al primer signo de exantema (a menos que no se relacione claramente con el fármaco); es posible que la supresión de la lamotrigina no impida que el exantema se torne en un problema que pone en peligro la vida o cause desfiguración o incapacidad permanentes.

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.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con lamotrigina en el caso de pacientes que hayan interrumpido con anterioridad el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociada al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo. Si el paciente ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) por el uso de lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento en estos pacientes en ningún caso.

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. 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.

**Meningitis aséptica:**

No reiniciar tratamiento en pacientes que lo hayan interrumpido por meningitis aséptica asociada a tratamiento previo con lamotrigina.

**Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:**

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con FAEs para varias indicaciones. 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 la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a las personas que cuidan de 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.

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) o ideación/comportamiento suicida emergente, especialmente si estos síntomas son severos, 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:** La administración de una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) aumenta hasta aproximadamente el doble el aclaramiento de lamotrigina dando lugar a una disminución de los niveles de lamotrigina. 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. 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 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 la administración de estos medicamentos puede modificar los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina.

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

**Precauciones relacionadas con la epilepsia:** la dosis de lamotrigina deberá reducirse de forma gradual durante un periodo de dos semanas, a menos que por motivos de seguridad (por ejemplo, aparición de erupción cutánea), se requiera una retirada brusca de la misma. Precaución pueden empeorar las crisis mioclónicas.

La lamotrigina se une a melanina y puede acumularse posiblemente en el ojo y otros tejidos ricos en este pigmento; no se conocen los efectos oftalmológicos a largo plazo.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Agresividad, irritabilidad, somnolencia, temblor, insomnio, diarrea, cansancio, agitación, sequedad de boca, artralgia, dolor/dolor de espalda.
- Sistema nervioso central: mareo, sedación, cefalea, agitación, ataxia, fiebre, se ha publicado exacerbación de convulsiones.
- Dermatológicas: exantema (incidencia más alta en niños y pacientes que reciben ácido valproico, dosis inicial alta de lamotrigina, o incrementos rápidos de la dosis), angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos.
- Oculares: diplopía, ambliopía, nistagmo.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

- Se ha comprobado que las enzimas responsables del metabolismo de lamotrigina son las UDP-glucuronil transferasas. No hay evidencias de que la administración de lamotrigina produzca una inducción o inhibición de las enzimas responsables del metabolismo oxidativo hepático de fármacos clínicamente significativas. Asimismo, es poco probable que se produzcan interacciones entre lamotrigina y fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P-450. Lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es escaso y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.
- Acetaminofén puede aumentar la depuración de lamotrigina; cuando se administra carbamazepina en forma concurrente con lamotrigina, suelen aumentar los efectos adversos como mareos, diplopía, ataxia (espaciar la administración de los fármacos por lo menos 1 h); el ácido valproico puede aumentar la incidencia de exantema e incrementar la vida media y las concentraciones medias de lamotrigina; los fármacos que inducen enzimas (por ejemplo,

carbamazepina, fenitoína) disminuyen la vida media de la lamotrigina alrededor de 50%; esta última puede aumentar la depuración del ácido valproico.

- Afectación del sistema nervioso central (SNC) con: carbamazepina (reducir dosis), oxcarbazepina. Metabolismo aumentado por: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, etinilestradiol/levonorgestrel, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir. Aumenta concentración de: topiramato; fármacos excretados vía renal que son sustratos de transportador orgánico 2 (TCO<sub>2</sub>); por ejemplo, metformina, gabapentina y vareniclina.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Guardar a temperatura ambiente en un sitio seco, lejos del calor y la luz.

Para la dosificación solo deben utilizarse tabletas enteras, que pueden administrarse sin relación con el alimento.

Se pueden realizar preparados magistrales con Ora-Sweet® y Ora-Plus® en una mezcla 1:1, en una suspensión oral a 1 mg/ml.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 21/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 21/11/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Uso *off-label*. Epilepsias y síndromes epilépticos del preescolar y del escolar: protocolos neurología pediátrica AEP.
- Uso *off-label*. Epilepsias y síndromes epilépticos del púber y del adolescente: protocolos neurología pediátrica AEP.
- Uso *off-label*. NICE *guideline-bipolar disorder*.
- Uso *off-label*. Trastorno bipolar: protocolos de la Sociedad Española de Psiquiatría Infantil de la AEP.

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios**

**(AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**