

027-23/CNFV/DFV/DNFD
19 de julio de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE LAMOTRIGINA

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO LAMOTRIGINA, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Las reacciones adversas cutáneas asociadas a lamotrigina pueden aparecer durante las primeras 8 semanas de tratamiento, siendo en su mayoría de naturaleza leve y resolución espontánea. No obstante, también se han notificado casos de erupciones cutáneas graves que requirieron hospitalización y la suspensión de lamotrigina. Estos casos incluyeron reacciones cutáneas potencialmente mortales como el Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

El riesgo global de que se produzca erupciones cutáneas parece estar fuertemente asociado con:

- ❖ La administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas y realizar una escalada de dosis con dosis por encima de las recomendadas.
- ❖ Uso concomitante de valproato.

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

El riesgo de que se produzcan erupciones cutáneas graves en niños es mayor que en los adultos. Los datos disponibles de una serie de estudios sugieren que la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con hospitalización en niños epilépticos varía de 1 de cada 300 a 1 de cada 100. En niños, la aparición inicial de una erupción cutánea se puede confundir con una infección, siendo los médicos los que deben considerar la posibilidad de que se esté produciendo una reacción adversa al tratamiento de lamotrigina en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las ocho primeras semanas de tratamiento.

También se ha 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 y anomalías en sangre e hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede, raramente, dar lugar a coagulación intravascular diseminada y a fallo multiorgánico. Es importante resaltar que pueden aparecer manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (fiebre, linfadenopatía), incluso cuando la erupción cutánea no es evidente.

Situación en Panamá:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido recientemente un reporte de sospecha de reacción adversa cutánea grave (requirió hospitalización) asociado a la administración de lamotrigina, donde se identificó como posible factor de riesgo la administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas, así como superar la dosis de escalada recomendada en el tratamiento de epilepsia.

La dosis inicial recomendada de lamotrigina en monoterapia para el tratamiento de la epilepsia en adultos es 25 mg cada día durante las primeras 2 semanas y luego 50 mg cada día durante las semanas 3 y 4, mientras que la dosis prescrita en este caso (Tabla N° 1) muestra ser mayor a la recomendada y la escalada de dosis se hizo en función a 4 días, mientras que la recomendación es que los aumentos de dosis se hagan cada semana.

Tabla N°1
Dosis de Lamotrigina recomendada vs prescrita en el tratamiento de la epilepsia en monoterapia

Dosis recomendada	Dosis prescrita*
Semana 1 y semana 2: 25 mg/día (una vez al día)	Media tableta cada noche (50 mg) por 4 días
Semana 3 y 4: 50 mg/día (una vez al día)	Media tableta en la mañana (50 mg) y media tableta en la noche (50 mg) por 4 días
Dosis de mantenimiento habitual: 100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis)	Media tableta en la mañana (50 mg), media tableta al mediodía (50 mg) y media tableta en la noche (50 mg) por 4 días
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.	Media tableta en la mañana (50 mg), media tableta al mediodía (50 mg) y una tableta en la noche (100 mg) por 4 días
Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.	Una tableta en la mañana (100 mg), media tableta al mediodía (50 mg) y una tableta en la noche (100 mg) por 4 días
	Una tableta en la mañana (100 mg), una tableta al mediodía (100 mg) y una tableta en la noche (100 mg)

Información para los profesionales de la salud:

- ❖ Informar a los pacientes de la posible aparición de erupciones cutáneas especialmente durante las primeras 8 semanas.
- ❖ No se deben superar ni la dosis inicial, ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca erupción cutánea.
- ❖ Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con lamotrigina fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes.
- ❖ Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción cutánea deben ser examinados lo antes posible y se les debe retirar el tratamiento con lamotrigina inmediatamente, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el tratamiento con lamotrigina.
- ❖ 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), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) por el uso de lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento con lamotrigina en estos pacientes en ningún caso.
- ❖ En el caso de que aparezca fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías en sangre e hígado, se deberá evaluar al paciente de forma inmediata y se debe interrumpir el tratamiento con lamotrigina si no se puede determinar una etiología alternativa.
- ❖ Cuando se retiren fármacos antiepilépticos que se estén administrando de forma concomitante o cuando se añadan otros fármacos antiepilépticos a tratamientos previos que ya contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que puede tener sobre la farmacocinética de lamotrigina la administración/retirada de estos fármacos.
- ❖ Recomendar a los pacientes y cuidadores que si desarrollan reacciones adversas cutáneas durante el tratamiento con lamotrigina acudir a consulta médica.
- ❖ Disponer de formas farmacéuticas de lamotrigina en diferentes concentraciones que permitan la titulación de la dosis en forma óptima.
- ❖ Consulte la nota de seguridad de medicamentos 0483/CNFV/DNFD de 30 de abril de 2014, titulada: "Interacción entre lamotrigina y ácido valproico puede potenciar el desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson)".

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html>consultado: 19 de julio de 2023.
2. Food and Drug Administration (FDA), en línea <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020241s064,020764s057,022251s028lbl.pdf> consultado: 19 de julio de 2023.
3. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 19 de julio de 2023.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD-----última línea-----