



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAMOTRIGINA DOC 25 mg compresse dispersibili.  
LAMOTRIGINA DOC 50 mg compresse dispersibili.  
LAMOTRIGINA DOC 100 mg compresse dispersibili.  
LAMOTRIGINA DOC 200 mg compresse dispersibili.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile da 25 mg di LAMOTRIGINA DOC contiene 25 mg di lamotrigina.  
Ogni compressa dispersibile da 50 mg di LAMOTRIGINA DOC contiene 50 mg di lamotrigina.  
Ogni compressa dispersibile da 100 mg di LAMOTRIGINA DOC contiene 100 mg di lamotrigina.  
Ogni compressa dispersibile da 200 mg di LAMOTRIGINA DOC contiene 200 mg di lamotrigina.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

Compressa bianca, rotonda, biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Epilessia

##### Adulti ed adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni

- Trattamento aggiuntivo o in monoterapia delle crisi parziali e delle crisi generalizzate, comprese le crisi tonico-cloniche.
- Crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut. LAMOTRIGINA DOC è somministrato come terapia aggiuntiva ma può essere il farmaco antiepilettico con cui iniziare nella sindrome di Lennox-Gastaut.

##### Bambini ed adolescenti da 2 a 12 anni di età

- Trattamento aggiuntivo delle crisi parziali e delle crisi generalizzate, comprese le crisi tonico-cloniche e le crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut.
- Monoterapia delle crisi di assenza tipiche.

##### Disturbo bipolare

##### Adulti di età pari o superiore ai 18 anni

- Prevenzione degli episodi depressivi nei pazienti con disturbo bipolare di tipo I che presentano prevalentemente episodi depressivi (vedere paragrafo 5.1).

LAMOTRIGINA DOC non è indicato per il trattamento acuto degli episodi maniacali o depressivi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Se la dose calcolata di lamotrigina (ad esempio nel trattamento di bambini con epilessia o pazienti con insufficienza epatica) non equivale a compresse intere, la dose che deve essere somministrata è uguale al numero più basso di compresse intere.

##### Ripresa della terapia dopo sospensione

Quando viene ripresa la terapia con LAMOTRIGINA DOC in pazienti che per qualunque motivo l'avevano interrotta, il medico deve valutare la necessità di incrementare la dose per raggiungere quella di mantenimento, dal momento che il rischio di eruzione cutanea grave è associato alla somministrazione di elevate dosi iniziali ed al superamento della dose di incremento raccomandata per la lamotrigina (vedere paragrafo 4.4). Più ampio è l'intervallo di tempo dalla dose precedente, maggiore considerazione deve essere data all'incremento della dose per il raggiungimento di quella di mantenimento. Quando l'intervallo dall'interruzione della somministrazione di lamotrigina supera le cinque emivite (vedere paragrafo 5.2), generalmente la dose di LAMOTRIGINA DOC deve essere ridotta a dosi scalari fino al raggiungimento di quella di mantenimento secondo lo schema posologico appropriato.

Si raccomanda che la somministrazione di LAMOTRIGINA DOC non venga ripresa in pazienti che l'avevano interrotta a causa dell'eruzione cutanea associata ad un precedente trattamento con lamotrigina, a meno che il potenziale beneficio sia chiaramente superiore al rischio.

##### Epilessia

Di seguito viene riportata la posologia raccomandata per l'incremento della dose e per le dosi di mantenimento negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni (Tabella 1) e nei bambini e negli adolescenti da 2 a 12 anni

(Tabella 2). A causa del rischio di eruzione cutanea, non si devono superare la dose iniziale e i successivi incrementi di dose (vedere paragrafo 4.4).

Qualora vengano sospesi farmaci antiepilettici assunti in concomitanza o qualora altri farmaci, antiepilettici o meno, vengano aggiunti a regimi di trattamento contenenti lamotrigina, deve essere preso in considerazione l'effetto che ciò può avere sulla farmacocinetica di lamotrigina (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 1 - Adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni - schema posologico raccomandato nell'epilessia

Schema posologico	Settimane 1 + 2	Settimane 3 + 4	Dose di mantenimento usuale
<b>Monoterapia:</b>	25 mg/die (una volta al giorno)	50 mg/die (una volta al giorno)	100 - 200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 50-100 mg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale  In alcuni pazienti sono stati richiesti 500 mg/die per ottenere la risposta desiderata
<b>Terapia in associazione CON valproato</b> (inibitore della glucuronidazione di lamotrigina - vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata in associazione a valproato indipendentemente da qualsiasi altro medicinale concomitante	12,5 mg/die (somministrati come 25 mg a giorni alterni)	25 mg/die (una volta al giorno)	100 - 200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 25-50 mg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale
<b>Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronidazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata senza valproato ma con: fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/die (una volta al giorno)	100 mg/die (suddivisi in due dosi)	200 - 400 mg/die (suddivisi in due dosi) Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 100 mg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale  In alcuni pazienti sono stati richiesti 700 mg/die per ottenere la risposta desiderata
<b>Terapia in associazione SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronidazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata con altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronidazione di lamotrigina	25 mg/die (una volta al giorno)	50 mg/die (una volta al giorno)	100 - 200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 50-100 mg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della dose

			ottimale
Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), deve essere seguito lo schema posologico raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.			

*Tabella 2 - Bambini ed adolescenti di età compresa tra 2 e 12 anni - schema posologico raccomandato nell'epilessia (dose totale giornaliera in mg/kg di peso corporeo/die)*

Schema posologico	Settimane 1 + 2	Settimane 3 + 4	Dose di mantenimento usuale
<b>Monoterapia delle crisi di assenza tipiche:</b>	0,3 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) (*)	0,6 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) (**)	1-10 mg/kg/die, sebbene alcuni pazienti abbiano richiesto dosi più alte (fino a 15 mg/kg/die) per ottenere la risposta desiderata (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) (**)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 0,6 mg/kg/die ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale
<b>Terapia in associazione CON valproato</b> (inibitore della glucuronidazione di lamotrigina - vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata in associazione a valproato indipendentemente da qualsiasi altro medicinale concomitante	0,15 mg/kg/die (una volta al giorno) (*)	0,3 mg/kg/die (una volta al giorno) (*)	1-5 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) (**)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 0,3 mg/kg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della dose ottimale, con una posologia di mantenimento massima di 200 mg/die
<b>Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronidazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata senza valproato ma con:  fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina, lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/die (somministrati in due dosi suddivise) (**)	1,2 mg/kg/die (somministrati in due dosi suddivise) (**)	5-15 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 1,2 mg/kg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale, con una posologia di mantenimento massima di 400 mg/die
<b>Terapia in associazione SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronidazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata con altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronidazione di lamotrigina	0,3 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) (*)	0,6 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) (**)	1-10 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi possono essere aumentate al massimo di 0,6 mg/kg ogni una-due settimane fino al

			raggiungimento della risposta ottimale, con una posologia di mantenimento massima di 200 mg/die
Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), deve essere seguito lo schema posologico raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.			
LAMOTRIGINA DOC 25 mg compresse dispersibili è il più basso dosaggio in commercio: (*) LAMOTRIGINA DOC 25 mg non deve essere somministrato poiché non è possibile seguire la posologia raccomandata per la titolazione della dose. (**) Se la dose giornaliera calcolata nei pazienti è inferiore a 25 mg, LAMOTRIGINA DOC non deve essere somministrato.			

Per assicurare il mantenimento della dose terapeutica, si deve monitorare il peso del bambino e la dose deve essere rivista in caso di cambiamenti del peso corporeo. È probabile che pazienti da due a sei anni di età richiedano dosi di mantenimento ai limiti superiori della posologia raccomandata.

Se con il trattamento aggiuntivo si raggiunge il controllo dell'epilessia, i medicinali antiepilettici somministrati in concomitanza possono essere sospesi ed i pazienti possono continuare il trattamento con LAMOTRIGINA DOC in monoterapia.

Si deve tenere in considerazione che con il dosaggio da 25 mg delle compresse dispersibili di LAMOTRIGINA DOC attualmente disponibile, non è possibile iniziare in modo accurato la terapia con lamotrigina utilizzando le linee guida per il dosaggio raccomandate nei pazienti di età compresa tra 2 e 12 anni.

#### *Bambini di età inferiore ai 2 anni*

Vi sono dati limitati sull'efficacia e la sicurezza di lamotrigina come terapia aggiuntiva delle crisi parziali nei bambini di età compresa tra 1 mese e 2 anni (vedere paragrafo 4.4). Non vi sono dati nei bambini al di sotto di 1 mese di età.

Pertanto l'uso di LAMOTRIGINA DOC non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai due anni. Se, in base alla necessità clinica, viene comunque presa la decisione del trattamento, vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2.

#### Disturbo bipolare

Nelle tabelle di seguito viene riportata la posologia raccomandata per le dosi di incremento e per quelle di mantenimento negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. Il regime posologico di transizione comporta l'incremento della dose di lamotrigina fino alla dose di mantenimento da raggiungere nell'arco di sei settimane (vedere Tabella 3), raggiunto il quale, se è clinicamente indicato, altri medicinali psicotropi e/o antiepilettici possono essere sospesi (vedere Tabella 4). Gli aggiustamenti posologici a seguito dell'aggiunta di altri medicinali psicotropi e/o antiepilettici sono anche indicati di seguito (Tabella 5). A causa del rischio di eruzione cutanea, non si deve superare la dose iniziale e i successivi incrementi di dose (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3 - Adulti di età pari o superiore a 18 anni - schema posologico raccomandato per il raggiungimento della dose totale giornaliera di mantenimento della stabilizzazione nel trattamento del disturbo bipolare.

Schema posologico	Settimane 1 + 2	Settimane 3 + 4	Settimana 5	Dose di stabilizzazione da raggiungere (Settimana 6) (*)
<b>Monoterapia con lamotrigina OPPURE terapia aggiuntiva SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronidazione di lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):</b>				
Questo schema posologico deve essere usato con altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronidazione di lamotrigina	25 mg/die (una volta al giorno)	50 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)	100 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)	200 mg/die - dose usuale da raggiungere per una risposta ottimale (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Negli studi clinici sono state usate dosi comprese nel range 100-400 mg/die
<b>Terapia in associazione CON valproato (inibitore della glucuronidazione di lamotrigina - vedere paragrafo 4.5):</b>				
Questo schema posologico deve essere usato in associazione a valproato indipendentemente da qualsiasi altro trattamento concomitante	12,5 mg/die (somministrati come 25 mg a giorni alterni)	25 mg/die (una volta al giorno)	50 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)	100 mg/die - dose usuale da raggiungere per una risposta ottimale (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)  Una dose massima di

				200 mg/die può essere usata in base alla risposta clinica
<b>Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronidazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):				
Questo schema posologico deve essere usato senza valproato ma con: fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina, lopinavir/ritonavir	50 mg/die (una volta al giorno)	100 mg/die (suddivisi in due dosi)	200 mg/die (suddivisi in due dosi)	300 mg/die alla settimana 6, se necessario aumentando fino alla usuale dose da raggiungere pari a 400 mg/die alla settimana 7, per ottenere la risposta ottimale (suddivisi in due dosi)
Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), deve essere seguito lo schema posologico raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.				

(\*) La dose di stabilizzazione da raggiungere varia a seconda della risposta clinica.

**Tabella 4 - Adulti di età pari o superiore a 18 anni - schema posologico totale giornaliero per il mantenimento della stabilizzazione a seguito di sospensione di altri medicinali assunti in concomitanza nel trattamento del disturbo bipolare**  
Una volta che la dose giornaliera di mantenimento della stabilizzazione è stata raggiunta, gli altri medicinali possono essere sospesi come descritto di seguito.

Schema posologico	Attuale dose di stabilizzazione di lamotrigina (prima della sospensione)	Settimana 1 (inizio della sospensione)	Settimana 2	Dalla settimana 3 in poi (*)
<b>Sospensione di valproato</b> (inibitore della glucuronidazione di lamotrigina - vedere paragrafo 4.5), in base alla dose preesistente di lamotrigina:				
Quando valproato viene sospeso, raddoppiare la dose di stabilizzazione, senza superare un incremento di più di 100 mg a settimana	100 mg/die	200 mg/die	Mantenere questa dose (200 mg/die) (suddivisi in due dosi)	
	200 mg/die	300 mg/die	400 mg/die	Mantenere questa dose (400 mg/die)
<b>Sospensione degli induttori della glucuronidazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5), in base alla dose preesistente di lamotrigina:				
Questo schema posologico deve essere usato quando vengono sospesi i seguenti medicinali: fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir	400 mg/die	400 mg/die	300 mg/die	200 mg/die
	300 mg/die	300 mg/die	225 mg/die	150 mg/die
	200 mg/die	200 mg/die	150 mg/die	100 mg/die
<b>Sospensione di medicinali che NON inibiscono o inducono in modo significativo la glucuronazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):				
Questo schema posologico deve essere usato quando vengono sospesi altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronazione di lamotrigina	Mantenere la preesistente dose di stabilizzazione raggiunta (200 mg/die; in due dosi suddivise) (range 100-400 mg/die)			
Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), lo schema posologico raccomandato per lamotrigina è di mantenere inizialmente la dose attuale e aggiustare il trattamento di lamotrigina in base alla risposta clinica.				

(\*) La dose può essere aumentata a 400 mg/die se necessario

**Tabella 5 - Adulti di età pari o superiore a 18 anni - schema per l'aggiustamento della posologia giornaliera di lamotrigina in seguito ad aggiunta di altri medicinali nel trattamento del disturbo bipolare.**

Non vi sono esperienze cliniche nell'aggiustamento posologico di lamotrigina a seguito dell'aggiunta di altri medicinali. Tuttavia, sulla base degli studi di interazione con altri medicinali, si possono fare le seguenti raccomandazioni:

Schema posologico	Dose di stabilizzazione attuale di	Settimana 1 (inizio dell'aggiunta)	Settimana 2	Dalla settimana 3 in poi
-------------------	------------------------------------	------------------------------------	-------------	--------------------------

	lamotrigina (prima dell'aggiunta)			
<b>Aggiunta di valproato</b> (inibitore della glucuronidazione di lamotrigina - vedere paragrafo 4.5), in base alla dose preesistente di lamotrigina:				
Questo schema posologico deve essere usato quando valproato è aggiunto indipendentemente da qualsiasi altro trattamento concomitante	200 mg/die	100 mg/die	Mantenere questa dose (100 mg/die)	
	300 mg/die	150 mg/die	Mantenere questa dose (150 mg/die)	
	400 mg/die	200 mg/die	Mantenere questa dose (200 mg/die)	
<b>Aggiunta di medicinali induttori della glucuronidazione di lamotrigina in pazienti che NON assumono valproato</b> (vedere paragrafo 4.5), in base alla dose preesistente di lamotrigina:				
Questo schema posologico deve essere usato quando i seguenti medicinali sono aggiunti, senza valproato: fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina, lopinavir/ritonavir	200 mg/die	200 mg/die	300 mg/die	400 mg/die
	150 mg/die	150 mg/die	225 mg/die	300 mg/die
	100 mg/die	100 mg/die	150 mg/die	200 mg/die
<b>Aggiunta di medicinali che NON inibiscono o inducono in modo significativo la glucuronazione di lamotrigina</b> (vedere paragrafo 4.5):				
Questo schema posologico deve essere usato quando vengono sospesi altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronazione di lamotrigina	Mantenere la preesistente dose di stabilizzazione raggiunta (200 mg/die; range 100-400 mg/die)			
Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), deve essere seguito lo schema posologico raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.				

#### Sospensione di LAMOTRIGINA DOC in pazienti con disturbo bipolare

Negli studi clinici, in seguito a sospensione improvvisa del trattamento con lamotrigina, non si è verificato un aumento di incidenza, gravità o tipologia di effetti indesiderati rispetto al placebo. Pertanto i pazienti possono sospendere l'assunzione di lamotrigina senza una riduzione scalare della dose.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di lamotrigina non è indicato nei bambini al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

#### Raccomandazioni generali relative alla posologia di LAMOTRIGINA DOC in speciali popolazioni di pazienti

##### Donne che assumono contraccettivi ormonali

L'uso di una combinazione di etinilestradiolo/levonorgestrel (30 µg /150 µg ) aumenta la *clearance* di lamotrigina di circa due volte, dando luogo ad una riduzione dei livelli plasmatici di lamotrigina.

Dopo la fase di titolazione posologica, possono essere necessarie dosi di mantenimento di lamotrigina più elevate (fino a due volte) per ottenere una risposta terapeutica ottimale. Durante la settimana senza pillola è stato osservato un aumento dei livelli di lamotrigina di due volte. Non possono essere esclusi eventi avversi dose-correlati.

Pertanto, si deve prendere in considerazione, come terapia di prima linea, l'uso di una contraccezione che non preveda la settimana senza pillola (ad esempio, contraccettivi ormonali in modo continuo o metodi non-ormonali; vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### Inizio della terapia con contraccettivi ormonali in pazienti che già assumono dosi di mantenimento di lamotrigina e NON assumono induttori della glucuronazione di lamotrigina

In molti casi sarà necessario aumentare le dosi di mantenimento di lamotrigina fino a due volte (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Si raccomanda che dall'inizio del trattamento contraccettivo ormonale, la dose di lamotrigina sia incrementata da 50 a 100 mg/die ogni settimana, in base alla risposta clinica individuale. L'incremento delle dosi non deve superare questo valore, a meno che la risposta clinica richieda incrementi più ampi. Per avere conferma che le concentrazioni basali di lamotrigina siano mantenute, può essere presa in considerazione la misurazione delle concentrazioni sieriche di lamotrigina prima e dopo l'inizio del trattamento contraccettivo ormonale. Se necessario, la dose deve essere adattata. Nelle donne che assumono un contraccettivo ormonale che include una settimana di trattamento inattivo ("settimana senza pillola"), il monitoraggio dei livelli sierici di lamotrigina deve essere effettuato durante la settimana 3 del trattamento attivo, ovvero dal giorno 15 al giorno 21 del ciclo di trattamento con la pillola. Pertanto, si deve prendere in considerazione, come terapia di prima linea, l'uso di una contraccezione che non preveda la settimana senza pillola (ad esempio, contraccettivi ormonali in modo continuo o metodi non-ormonali; vedere paragrafi 4.4 e 4.5).



*Sospensione dei contraccettivi ormonali in pazienti che già assumono dosi di mantenimento di lamotrigina e NON assumono induttori della glucuronazione di lamotrigina*

Nella maggior parte dei casi sarà necessario diminuire le dosi di mantenimento di lamotrigina fino al 50% (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Si raccomanda di diminuire gradualmente la dose giornaliera di lamotrigina di 50-100 mg ogni settimana (in una percentuale che non superi il 25% della dose totale per settimana), nel corso di 3 settimane, a meno che la risposta clinica indichi diversamente. Per avere conferma che le concentrazioni basali di lamotrigina siano mantenute, può essere presa in considerazione la misurazione delle concentrazioni sieriche di lamotrigina prima e dopo la sospensione del trattamento contraccettivo ormonale. Nelle donne che desiderano interrompere l'assunzione di un contraccettivo ormonale che include una settimana di trattamento inattivo ("settimana senza pillola"), il monitoraggio dei livelli sierici di lamotrigina deve essere effettuato durante la settimana 3 del trattamento attivo, ovvero dal giorno 15 al giorno 21 del ciclo di trattamento con la pillola. I campioni di sangue necessari a stabilire i livelli di lamotrigina dopo la sospensione permanente della pillola contraccettiva, non devono essere raccolti durante la prima settimana successiva alla sospensione della pillola.

*Inizio della terapia con lamotrigina in pazienti che già assumono contraccettivi ormonali*

La titolazione della dose deve seguire le normali raccomandazioni posologiche descritte nelle tabelle.

*Inizio e sospensione della terapia con contraccettivi ormonali in pazienti che già assumono dosi di mantenimento di lamotrigina e ASSUMONO induttori della glucuronidazione di lamotrigina*

Può non essere richiesta una modifica della posologia di mantenimento raccomandata per lamotrigina.

*Uso con atazanavir/ritonavir*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose a scalare raccomandata di lamotrigina quando lamotrigina è aggiunta alla terapia esistente di atazanavir/ritonavir.

Nei pazienti che già assumono dosi di mantenimento di lamotrigina e non assumono induttori della glucuronazione, può essere necessario aumentare la dose di lamotrigina se si aggiunge atazanavir/ritonavir, o ridurla se si interrompe atazanavir/ritonavir. Si deve effettuare il monitoraggio di lamotrigina nel plasma prima di iniziare o interrompere atazanavir/ritonavir e durante le 2 settimane successive, al fine di osservare se sia necessario l'aggiustamento della dose di lamotrigina (vedere paragrafo 4.5).

*Uso con lopinavir/ritonavir*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose a scalare raccomandata di lamotrigina quando lamotrigina è aggiunta alla terapia esistente di lopinavir/ritonavir.

Nei pazienti che già assumono dosi di mantenimento di lamotrigina e non assumono induttori della glucuronazione, può essere necessario aumentare la dose di lamotrigina se si aggiunge lopinavir/ritonavir, o ridurla se si interrompe lopinavir/ritonavir. Si deve effettuare il monitoraggio di lamotrigina nel plasma prima di iniziare o interrompere lopinavir/ritonavir e durante le 2 settimane successive, al fine di osservare se sia necessario l'aggiustamento della dose di lamotrigina (vedere paragrafo 4.5).

*Anziani (di età superiore ai 65 anni)*

Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio rispetto allo schema posologico raccomandato. La farmacocinetica di lamotrigina in questo gruppo di età non differisce in modo significativo dalla popolazione adulta non anziana (vedere paragrafo 5.2).

*Insufficienza renale*

Si deve usare cautela nel caso di somministrazione di LAMOTRIGINA DOC a pazienti con insufficienza renale. Per i pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, le dosi iniziali di lamotrigina si devono basare sui medicinali assunti in concomitanza dal paziente; dosi di mantenimento ridotte possono essere efficaci in pazienti con insufficienza renale significativa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Insufficienza epatica*

Le dosi iniziali, di incremento e di mantenimento devono in genere essere ridotte di circa il 50% nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh grado B) e del 75% nei pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh grado C). Le dosi di incremento e di mantenimento devono essere modificate in base alla risposta clinica (vedere paragrafo 5.2).

*Modo di somministrazione*

Le compresse dispersibili possono essere masticate, disciolte in una piccola quantità di acqua (almeno sufficiente a coprire l'intera compressa), o deglutite intere con un po' d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

*ECG tipo-Brugada*

Nei pazienti trattati con lamotrigina sono stati riportati anomalie aritmogene ST-T e pattern ECG tipico di Brugada. L'uso di lamotrigina deve essere valutato attentamente nei pazienti con sindrome di Brugada.

### Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH)

In pazienti che assumevano lamotrigina è stata segnalata HLH (vedere paragrafo 4.8). L'HLH è caratterizzata da segni e sintomi quali febbre, eruzione cutanea, sintomi neurologici, epatosplenomegalia, linfadenopatia, citopenia, ferritina sierica elevata, ipertrigliceridemia e anomalie della funzione epatica e della coagulazione. I sintomi si verificano generalmente entro 4 settimane dall'inizio del trattamento, l'HLH può essere pericolosa per la vita.

I pazienti devono essere informati dei sintomi associati alla HLH e devono essere avvertiti di rivolgersi immediatamente al medico se manifestano questi sintomi durante la terapia con lamotrigina.

Valuti immediatamente i pazienti che sviluppano questi segni e sintomi e prenda in considerazione una diagnosi di HLH. Lamotrigina deve essere tempestivamente sospesa a meno che possa essere stabilita una diversa eziologia.

### Eruzione cutanea

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee, che generalmente si sono verificate entro le prime otto settimane dall'inizio del trattamento con lamotrigina. La maggioranza dei casi di eruzione cutanea sono di lieve entità ed auto-limitanti, tuttavia sono state anche segnalate reazioni cutanee gravi che hanno richiesto l'ospedalizzazione e l'interruzione del trattamento con lamotrigina. Sono stati inclusi casi di eruzione cutanea potenzialmente pericolosi per la vita, quali la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti adulti arruolati in studi clinici che hanno utilizzato gli schemi posologici di lamotrigina attualmente raccomandati, l'incidenza di eruzione cutanea grave è di circa 1 ogni 500 pazienti affetti da epilessia. Circa la metà di questi casi sono stati segnalati come sindrome di Stevens-Johnson (1 su 1000). Negli studi clinici in pazienti con disturbo bipolare, l'incidenza di eruzione cutanea grave è di circa di 1 su 1000.

Il rischio di eruzioni cutanee gravi è maggiore nei bambini rispetto agli adulti. I dati disponibili di alcuni studi indicano che l'incidenza di eruzioni cutanee associate ad ospedalizzazione in bambini affetti da epilessia va da 1 su 300 a 1 su 100.

Nei bambini la manifestazione iniziale di un'eruzione cutanea può essere scambiata per un'infezione, il medico deve prendere in considerazione la possibilità di una reazione al trattamento con lamotrigina in bambini che sviluppano sintomi di eruzione cutanea e febbre durante le prime otto settimane di terapia.

Inoltre il rischio complessivo di eruzione cutanea appare essere fortemente associato con:

- elevate dosi iniziali di lamotrigina, che superino le dosi di incremento raccomandate per la terapia con lamotrigina (vedere paragrafo 4.2)
- uso concomitante di valproato (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda cautela anche quando vengono trattati pazienti con anamnesi di allergia o eruzione cutanea in seguito ad assunzione di altri medicinali antiepilettici, in quanto la frequenza di eruzione cutanea non grave dopo trattamento con lamotrigina è risultata circa tre volte maggiore in questi pazienti rispetto a quelli che non presentavano tale reperto anamnestico.

Tutti i pazienti (adulti e bambini) che manifestano eruzione cutanea devono essere prontamente valutati e LAMOTRIGINA DOC sospeso immediatamente, a meno che l'eruzione cutanea sia chiaramente non correlata al trattamento con lamotrigina. Si raccomanda che la somministrazione di LAMOTRIGINA DOC non venga ripresa nei pazienti che l'avevano interrotta a causa di eruzione cutanea associata ad un precedente trattamento con lamotrigina, a meno che il potenziale beneficio superi chiaramente il rischio. Se il paziente ha sviluppato SJS, TEN o DRESS con l'uso di lamotrigina, il trattamento con lamotrigina non deve più essere ripreso in questo paziente.

È stata anche segnalata eruzione cutanea nel contesto di una sindrome di ipersensibilità associata ad un insieme variabile di sintomi sistemici, quali febbre, linfadenopatia, edema facciale, alterazione dei parametri ematologici ed epatici e meningite asettica (vedere paragrafo 4.8). La sindrome mostra un ampio spettro di gravità clinica e può, raramente, portare a coagulazione intravascolare disseminata e a insufficienza multiorgano. È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad esempio febbre, linfadenopatia) possono verificarsi comunque senza alcuna evidenza di eruzione cutanea. Se tali segni e sintomi dovessero manifestarsi, il paziente deve essere immediatamente valutato e LAMOTRIGINA DOC sospeso fino a quando non sia stato possibile stabilire una eziologia alternativa.

La meningite asettica è stata in molti casi reversibile con la sospensione del farmaco, ma si è ripresentata in un certo numero di casi con la ri-esposizione a lamotrigina. La ri-esposizione ha determinato un rapido ritorno dei sintomi che frequentemente sono stati più gravi. Lamotrigina non deve essere iniziata di nuovo nei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di meningite asettica associata al precedente trattamento con lamotrigina.

### Peggioramento clinico e rischio di suicidio

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati segnalati ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, con farmaci antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per lamotrigina.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di chiedere consiglio al medico se dovessero emergere segni di ideazione e comportamento suicidari.



Nei pazienti con disturbo bipolare, che assumano o meno medicinali per il disturbo bipolare, incluso LAMOTRIGINA DOC, può comparire un peggioramento dei sintomi depressivi e/o la comparsa di tendenza al suicidio. Pertanto i pazienti che ricevono LAMOTRIGINA DOC per il disturbo bipolare devono essere strettamente controllati per il peggioramento del quadro clinico (incluso lo sviluppo di nuovi sintomi) e la tendenza al suicidio, soprattutto all'inizio di un ciclo di trattamento o al momento di modifiche posologiche. Alcuni pazienti, quali quelli con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, giovani adulti, e quei pazienti che manifestano un livello significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, possono essere a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Si deve prendere in considerazione la modifica del regime terapeutico, inclusa la possibilità di sospendere il medicinale, in pazienti che manifestino peggioramento clinico (incluso lo sviluppo di nuovi sintomi) e/o la comparsa di ideazioni/comportamenti suicidari, soprattutto se questi sintomi sono gravi, ad insorgenza improvvisa, o non erano presenti tra i sintomi iniziali del paziente.

#### Contraccettivi ormonali

##### Effetti dei contraccettivi ormonali sulla efficacia di lamotrigina

L'uso di una combinazione di etinilestradiolo/levonorgestrel (30 µg /150 µg) aumenta la *clearance* di lamotrigina di circa due volte, dando luogo ad una riduzione dei livelli plasmatici di lamotrigina (vedere paragrafo 4.5). Una riduzione dei livelli di lamotrigina è stata associata ad una perdita del controllo delle crisi convulsive. Dopo la fase di titolazione posologica, in molti casi possono essere necessarie dosi di mantenimento di lamotrigina più elevate (fino a due volte) per ottenere una risposta terapeutica ottimale. Quando si interrompono i contraccettivi ormonali, la *clearance* di lamotrigina può essere dimezzata. Aumenti delle concentrazioni di lamotrigina possono essere associati ad eventi avversi dose-correlati. I pazienti devono essere monitorati a questo riguardo.

Nelle donne che non assumono già farmaci induttori della glucuronidazione di lamotrigina e che assumono un contraccettivo ormonale che prevede una settimana di trattamento inattivo (ad esempio "settimana senza pillola"), si possono presentare graduali aumenti transitori dei livelli plasmatici di lamotrigina durante la settimana di sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Variazioni dei livelli di lamotrigina di tale entità possono essere associate ad effetti avversi. Pertanto si deve prendere in considerazione, come trattamento di prima linea, l'uso di una contraccezione che non preveda la settimana senza pillola (ad esempio, contraccettivi ormonali in modo continuo o metodi non-ormonali). Le interazioni di altri contraccettivi orali o trattamenti di terapia ormonale sostitutiva con lamotrigina non sono state studiate, sebbene essi possano influenzare in modo simile i parametri farmacocinetici di lamotrigina.

##### Effetti di lamotrigina sulla efficacia dei contraccettivi ormonali

Uno studio di interazione su 16 volontari sani ha mostrato che quando lamotrigina ed un contraccettivo ormonale (combinazione etinilestradiolo/levonorgestrel) sono somministrati in associazione, vi è un modesto aumento della *clearance* del levonorgestrel e modifiche dei livelli sierici di FSH e LH (vedere paragrafo 4.5). L'impatto di tali modifiche sull'attività ovulatoria ovarica non è noto. Tuttavia non si può escludere la possibilità che tali modifiche comportino una diminuzione della efficacia contraccettiva in alcune pazienti che assumono preparazioni ormonali in concomitanza con lamotrigina. Pertanto le pazienti devono essere avvertite di riferire immediatamente eventuali modificazioni del ciclo mestruale, quali perdite ematiche improvvise.

#### Diidrofolato reduttasi

Poiché lamotrigina è un debole inibitore della diidrofolato reduttasi, è possibile una interferenza con il metabolismo dei folati durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.6).

Tuttavia, trattamenti prolungati con lamotrigina non hanno evidenziato significativi cambiamenti della concentrazione dell'emoglobina, del volume corpuscolare medio e delle concentrazioni sieriche ed intraeritrocitarie dei folati fino ad un anno o intraeritrocitarie dei folati fino a 5 anni.

#### Insufficienza renale

Negli studi in dose singola in soggetti con insufficienza renale allo stadio terminale, le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina non sono risultate alterate in maniera significativa. Tuttavia, poiché ci si deve attendere un accumulo del metabolita glucuronide, si raccomanda di usare cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

#### Pazienti che assumono altre preparazioni contenenti lamotrigina

LAMOTRIGINA DOC non deve essere somministrato a pazienti in corso di trattamento con qualsiasi altra preparazione contenente lamotrigina senza prima aver consultato il medico.

#### Sviluppo nei bambini

Non vi sono dati sull'effetto di lamotrigina sulla crescita, sulla maturazione sessuale e sullo sviluppo cognitivo, emotivo e comportamentale nei bambini.

#### Precauzioni relative all'epilessia

Come per altri farmaci antiepilettici, l'improvvisa sospensione di LAMOTRIGINA DOC può provocare crisi convulsive da rimbalzo. Ad esclusione dei casi in cui sia necessaria una immediata sospensione per motivi di sicurezza (ad esempio eruzione cutanea), la dose di LAMOTRIGINA DOC deve essere ridotta gradualmente nel giro di due settimane.

Sono segnalati in letteratura casi nei quali crisi convulsive gravi, incluso lo stato epilettico, possono portare a rabdomiolisi, disfunzione multiorgano e coagulazione intravascolare disseminata, talvolta con esito fatale. Casi simili si sono verificati in associazione con l'utilizzo di lamotrigina.

Può essere osservato un peggioramento clinicamente significativo della frequenza delle crisi convulsive anziché un miglioramento. In pazienti con più di un tipo di crisi, il beneficio osservato nel controllo di un tipo di crisi deve essere valutato in confronto a qualsiasi peggioramento osservato in un altro tipo di crisi convulsiva.

Le crisi miocloniche possono essere aggravate da lamotrigina.

I dati suggeriscono che la risposta ad una associazione contenente induttori enzimatici sia inferiore alla risposta ad una associazione contenente agenti antiepilettici non induttori enzimatici. La causa non è chiara.

Nei bambini che assumono lamotrigina per il trattamento di assenze epilettiche tipiche, l'efficacia può non essere mantenuta in tutti i pazienti.

#### Precauzioni relative al disturbo bipolare

##### Popolazione pediatrica

Il trattamento con antidepressivi è associato ad un aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidario in bambini e adolescenti affetti da disturbi depressivi maggiori ed altri disturbi psichiatrici.

#### LAMOTRIGINA DOC contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

Studi di interazione sono stati condotti solo in adulti.

La UDP-glucuroniltransferasi è stata identificata quale enzima responsabile del metabolismo di lamotrigina.

Non vi sono prove che lamotrigina causi induzione o inibizione clinicamente significativa degli enzimi epatici ossidativi che metabolizzano i farmaci, ed è improbabile che vi siano interazioni tra lamotrigina ed i farmaci metabolizzati dal citocromo P450. Lamotrigina può causare induzione del suo stesso metabolismo, ma l'effetto è modesto ed è improbabile che abbia conseguenze significative sul piano clinico.

*Tabella 6 - Effetti di altri medicinali sulla glucuronidazione di lamotrigina*

<b>Medicinali che inibiscono in modo significativo la glucuronazione di lamotrigina</b>	<b>Medicinali che inducono in modo significativo la glucuronazione di lamotrigina</b>	<b>Medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronidazione di lamotrigina</b>
valproato	fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir combinazione etinilestradiolo/levonorgestrel (*) atazanavir/ritonavir (**)	oxcarbazepina felbamato gabapentina levetiracetam pregabalin topiramato zonisamide litio bupropione olanzapina aripiprazolo

(\*) Per informazioni sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

(\*\*) Altri contraccettivi ormonali e trattamenti ormonali sostitutivi non sono stati studiati, ma è possibile che influenzino in modo simile i parametri farmacocinetici di lamotrigina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Interazioni che riguardano farmaci antiepilettici

Valproato, inibendo la glucuronazione di lamotrigina, ne rallenta il metabolismo e ne aumenta l'emivita media di circa due volte. Nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con valproato, deve essere utilizzato l'appropriato regime terapeutico (vedere paragrafo 4.2).

Alcuni farmaci antiepilettici (come fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e primidone), inducendo gli enzimi epatici che metabolizzano i farmaci, inducono la glucuronazione di lamotrigina e ne accelerano il metabolismo. Nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale o primidone, deve essere utilizzato l'appropriato regime terapeutico (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati segnalati casi di effetti a carico del sistema nervoso centrale, compresi vertigini, atassia, diplopia, visione offuscata e nausea, in pazienti che assumono carbamazepina, in seguito all'introduzione della terapia con lamotrigina. Questi eventi si risolvono di solito con una riduzione della dose di carbamazepina. Un effetto simile è stato osservato durante uno studio con lamotrigina ed oxcarbazepina in volontari adulti sani, anche se non è stata studiata la riduzione della dose.

Vi sono segnalazioni in letteratura di riduzione dei livelli di lamotrigina quando lamotrigina era stata somministrata in associazione con oxcarbazepina. Tuttavia, in uno studio su volontari sani adulti, trattati con 200 mg di lamotrigina e 1200 mg di oxcarbazepina, l'oxcarbazepina non ha modificato il metabolismo di lamotrigina e lamotrigina non ha modificato il metabolismo della oxcarbazepina. Pertanto nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con oxcarbazepina, deve essere utilizzato il regime terapeutico di lamotrigina in terapia aggiuntiva senza valproato e senza induttori della glucuronazione di lamotrigina (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio su volontari sani, la somministrazione contemporanea di felbamato (1200 mg due volte al giorno) e di lamotrigina (100 mg due volte al giorno per 10 giorni) non ha mostrato di avere effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di lamotrigina.

Sulla base di una analisi retrospettiva dei livelli plasmatici in pazienti che ricevevano lamotrigina con o senza gabapentina, gabapentina non ha mostrato di modificare la *clearance* apparente di lamotrigina.

Le potenziali interazioni farmacologiche tra levetiracetam e lamotrigina sono state definite valutando le concentrazioni sieriche dei due farmaci in studi clinici controllati con placebo. Questi dati indicano che lamotrigina non influenza la farmacocinetica di levetiracetam e che levetiracetam non influenza la farmacocinetica di lamotrigina.

Le concentrazioni plasmatiche minime allo stato stazionario di lamotrigina non sono state influenzate dalla somministrazione concomitante di pregabalin (200 mg 3 volte al giorno). Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra lamotrigina e pregabalin.

Topiramato non ha causato modifiche nelle concentrazioni plasmatiche di lamotrigina. La somministrazione di lamotrigina ha dato luogo ad un aumento del 15% delle concentrazioni di topiramato.

In uno studio in pazienti con epilessia, la somministrazione concomitante di zonisamide (da 200 a 400 mg al giorno) e di lamotrigina (da 150 a 500 mg al giorno) per 35 giorni non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di lamotrigina.

Sebbene siano state segnalate modifiche nelle concentrazioni plasmatiche di altri farmaci antiepilettici, studi controllati non hanno mostrato alcuna evidenza che lamotrigina influisca sulle concentrazioni plasmatiche di farmaci antiepilettici assunti in concomitanza. Studi *in vitro* indicano che lamotrigina non spiazzava gli altri farmaci antiepilettici dai siti di legame proteico.

#### Interazioni che riguardano altri farmaci psicoattivi

La farmacocinetica del litio, valutata dopo somministrazione di 2 g di gluconato di litio anidro, due volte al giorno per sei giorni a 20 soggetti sani, non è risultata alterata dalla somministrazione contemporanea di 100 mg/die di lamotrigina.

Dosi orali multiple di bupropione non hanno avuto effetti statisticamente significativi sulla farmacocinetica di una singola dose di lamotrigina in 12 soggetti, bupropione ha indotto solo un lieve incremento dell'AUC di lamotrigina glucuronide.

In uno studio su volontari sani adulti, 15 mg di olanzapina hanno ridotto i valori di AUC e di  $C_{max}$  di lamotrigina in media del 24% e del 20% rispettivamente. Non si ritiene che un effetto di tale entità possa essere, in genere, clinicamente rilevante. Lamotrigina alla dose di 200 mg non modifica la farmacocinetica dell'olanzapina.

Dosi orali multiple di 400 mg al giorno di lamotrigina non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di una dose singola di 2 mg di risperidone in 14 volontari adulti sani. A seguito della somministrazione contemporanea di 2 mg di risperidone con lamotrigina, 12 volontari su 14 hanno riferito sonnolenza, rispetto ad 1 volontario su 20 con risperidone in monoterapia, e nessuno con lamotrigina somministrata da sola.

In uno studio su 18 pazienti adulti con disturbo bipolare di tipo I, che ricevevano un regime stabile di lamotrigina (100-400 mg al giorno), le dosi di aripiprazolo sono state aumentate da 10 mg al giorno alla dose prevista di 30 mg al giorno nel corso di un periodo di 7 giorni ed hanno continuato una volta al giorno per ulteriori 7 giorni. È stata osservata una riduzione media del 10% circa della  $C_{max}$  e della AUC di lamotrigina. Non ci si attende che un effetto di tale ampiezza abbia conseguenze cliniche.

Studi *in vitro* indicano che la formazione del metabolita primario di lamotrigina, la 2-N-glucuronide, è stata influenzata in modo limitato dalla co-incubazione con amitriptilina, bupropione, clonazepam, aloperidolo o lorazepam. Questi studi suggeriscono anche che è improbabile che il metabolismo di lamotrigina sia influenzato da clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidone, sertralina o trazodone. Inoltre, uno studio sul metabolismo di bufuralolo utilizzando preparati di microsomi epatici umani, suggerisce che lamotrigina non ridurrebbe la *clearance* di farmaci metabolizzati in modo predominante dal CYP2D6.

#### Interazioni che riguardano contraccettivi ormonali

##### Effetto dei contraccettivi ormonali sulla farmacocinetica di lamotrigina

In uno studio su 16 volontari di sesso femminile, la somministrazione di un contraccettivo orale combinato contenente 30 µg etinilestradiolo/150 µg levonorgestrel ha causato un aumento di circa due volte della *clearance* orale di lamotrigina, determinando una riduzione dei valori di AUC e di  $C_{max}$  di lamotrigina in media del 52% e del 39%, rispettivamente. Le concentrazioni sieriche di lamotrigina sono aumentate gradualmente durante la settimana di trattamento inattivo (inclusa la "settimana senza pillola"), con concentrazioni pre-dose alla fine della settimana del trattamento inattivo, che erano, in media, circa due volte più elevate rispetto al periodo di assunzione concomitante con il contraccettivo (vedere paragrafo 4.4). Il solo utilizzo di contraccettivi ormonali non rende necessaria la modifica della dose di incremento raccomandata di lamotrigina, ma, quando si inizia o si interrompe un trattamento con contraccettivi ormonali, in molti casi sarà necessario aumentare o diminuire la dose di mantenimento di lamotrigina (vedere paragrafo 4.2).

##### Effetto di lamotrigina sulla farmacocinetica dei contraccettivi ormonali

In uno studio su 16 volontari di sesso femminile, una dose allo stato stazionario di 300 mg di lamotrigina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di etinilestradiolo, componente del contraccettivo orale combinato. È stato osservato un modesto aumento della *clearance* orale dell'altro componente, levonorgestrel, determinando una riduzione dei valori di AUC e di  $C_{max}$  di levonorgestrel in media del 19% e del 12%, rispettivamente. La misurazione dei livelli sierici di FSH, LH ed estradiolo durante lo studio ha evidenziato una certa perdita della soppressione dell'attività ormonale ovarica in alcune donne, sebbene la misurazione del progesterone sierico non abbia mostrato alcuna evidenza ormonale di ovulazione in nessuno dei 16 soggetti.

L'impatto del modesto aumento della *clearance* di levonorgestrel e delle modificazioni dei valori di FSH e LH sierici sulla attività ovulatoria ovarica non è noto (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati studiati gli effetti di dosi di lamotrigina diverse da 300 mg/die e non sono stati condotti studi con altre preparazioni a base di ormoni femminili.

#### Interazioni che riguardano altri farmaci

In uno studio su 10 volontari maschi, rifampicina ha aumentato la *clearance* di lamotrigina e ne ha diminuito l'emivita, a causa della induzione degli enzimi epatici responsabili della glucuronidazione. Nei pazienti che assumono una terapia concomitante con rifampicina deve essere utilizzato l'appropriato regime terapeutico (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio su volontari sani, lopinavir/ritonavir hanno approssimativamente dimezzato le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina, probabilmente tramite induzione della glucuronazione. Nei pazienti che ricevono in concomitanza una terapia con lopinavir/ritonavir, deve essere utilizzato il regime terapeutico appropriato (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio su volontari adulti sani, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) somministrati per 9 giorni hanno ridotto le AUC e  $C_{max}$  plasmatiche di lamotrigina (dose singola da 100 mg) in media del 32% e del 6%, rispettivamente. Nei pazienti che ricevono in concomitanza la terapia con atazanavir/ritonavir, deve essere utilizzato il regime terapeutico appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Dati provenienti da una valutazione *in vitro* dimostrano che lamotrigina, ma non il metabolita N(2)-glucuronide, è un inibitore dell'*Organic Transporter 2* (OCT 2) a concentrazioni potenzialmente clinicamente rilevanti. Questi dati dimostrano che lamotrigina è un inibitore *in vitro* di OCT 2 più potente di cimetidina, con valori di IC<sub>50</sub> di 53,8 µM e 186 µM, rispettivamente. La somministrazione concomitante di lamotrigina con medicinali escreti per via renale che sono substrati di OCT 2 (ad esempio metformina, gabapentina e vareniclina) può risultare in un aumento dei livelli plasmatici di questi medicinali.

Il significato clinico di ciò non è stato chiaramente definito, tuttavia deve essere prestata attenzione nei pazienti ai quali sono somministrati in concomitanza questi medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Rischi correlati a farmaci antiepilettici in generale

Si deve richiedere il parere di uno specialista nel caso di donne che sono in età fertile. Deve essere riconsiderata la necessità di un trattamento antiepilettico nel caso in cui la donna stia pianificando una gravidanza.

Deve essere in ogni caso evitata l'improvvisa interruzione della terapia antiepilettica nelle donne in trattamento per epilessia, in quanto questo può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che possono avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Poiché una politerapia antiepilettica è associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, deve essere utilizzata una monoterapia ogniqualevolta ciò sia possibile.

##### Rischi correlati a lamotrigina

##### Gravidanza

Dati di post-marketing tratti da diversi registri prospettici di gravidanza hanno documentato i risultati in più di 2000 donne esposte a lamotrigina in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza. Complessivamente, questi dati non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, sebbene i dati siano ancora troppo limitati per escludere un aumento moderato del rischio di schisi orale. Studi nell'animale hanno mostrato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Se si considera necessaria una terapia con LAMOTRIGINA DOC durante la gravidanza, si raccomanda di impiegare la dose terapeutica più bassa possibile.

Lamotrigina ha un lieve effetto inibitorio sulla diidrofolato reductasi e pertanto potrebbe teoricamente portare, attraverso la riduzione dei livelli di acido folico, ad un aumento del rischio di danno embriofetale (vedere paragrafo 4.4). Si può prendere in considerazione la somministrazione di acido folico quando viene pianificata una gravidanza e durante il periodo iniziale della gravidanza.

Le modifiche fisiologiche durante la gravidanza possono influire sui livelli di lamotrigina e/o sul suo effetto terapeutico. Vi sono stati casi di diminuzione dei livelli plasmatici di lamotrigina durante la gravidanza, con un potenziale rischio di perdita del controllo delle crisi convulsive. Dopo la nascita i livelli di lamotrigina possono aumentare rapidamente, con il rischio di eventi avversi dose-correlati. Pertanto le concentrazioni sieriche di lamotrigina devono essere monitorate prima, durante e dopo la gravidanza, e immediatamente dopo la nascita. Se necessario, la dose deve essere adattata per mantenere le concentrazioni sieriche di lamotrigina agli stessi livelli di prima della gravidanza, o adattata in base alla risposta clinica. Inoltre, dopo la nascita, si deve monitorare la comparsa di effetti indesiderati dose-correlati.

##### Allattamento

È stato segnalato che lamotrigina passa nel latte materno in concentrazioni altamente variabili, dando luogo a livelli totali di lamotrigina nel bambino fino a circa il 50% di quelli della madre. Pertanto, in alcuni bambini che vengono allattati al seno, le concentrazioni sieriche di lamotrigina possono raggiungere livelli ai quali si manifestano effetti farmacologici.

I potenziali benefici dell'allattamento al seno devono essere valutati in confronto al potenziale rischio di effetti avversi nel bambino. Se una donna decide di allattare al seno mentre è in terapia con lamotrigina, il bambino deve essere monitorato per la comparsa di effetti avversi quali sedazione, eruzione cutanea e scarso aumento di peso.

##### Fertilità

Gli studi nell'animale non hanno rilevato compromissione della fertilità causata da lamotrigina (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché la risposta a tutti i farmaci impiegati nella terapia antiepilettica può essere soggetta a variazioni individuali, i pazienti che assumono LAMOTRIGINA DOC per il trattamento dell'epilessia devono consultare il medico in merito alle implicazioni relative alla guida di veicoli e all'epilessia.

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Due studi in volontari hanno dimostrato che l'effetto di lamotrigina sul coordinamento motorio visivo fine, sui movimenti oculari, sull'oscillazione del corpo e sugli effetti sedativi soggettivi non differisce da quello del placebo. Negli studi clinici condotti con lamotrigina sono stati riscontrati effetti indesiderati di tipo neurologico come vertigini e diplopia. Pertanto i pazienti, prima di guidare veicoli e usare macchinari, devono osservare gli effetti che la terapia con LAMOTRIGINA DOC ha su di loro.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati suddivisi nelle sezioni relative all'epilessia ed al disturbo bipolare sulla base dei dati attualmente disponibili. Tuttavia, entrambe queste sezioni devono essere consultate quando si prende in considerazione il profilo globale di sicurezza di lamotrigina.

Gli effetti indesiderati identificati negli studi clinici in monoterapia (identificati con il simbolo †) e durante altre esperienze cliniche sono elencati nella tabella di seguito in base alla loro incidenza negli studi clinici.

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Epilessia

Sistema Organo Classe	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anomalie ematologiche <sup>1</sup> , incluse neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplastica, agranulocitosi; linfocitocitosi emofagocitica (HLH).	Molto raro
	Linfoadenopatia <sup>1</sup>	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	sindrome di ipersensibilità <sup>2</sup> (inclusi sintomi come febbre, linfoadenopatia, edema facciale, anomalie del sangue e del fegato, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza multiorgano).	Molto raro
	Ipogammaglobulinemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	aggressione, irritabilità	Comune
	confusione, allucinazioni, tic	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	cefalea <sup>†</sup>	Molto comune
	sonnolenza <sup>†</sup> , vertigini <sup>†</sup> , tremore <sup>†</sup> , insonnia <sup>†</sup>	Comune
	atassia <sup>†</sup>	Non comune
	nistagmo <sup>†</sup>	Raro
	agitazione, instabilità, disturbi del movimento, peggioramento della malattia di Parkinson <sup>3</sup> , effetti extrapiramidali, coreoatetosi <sup>†</sup> , aumento nella frequenza delle crisi convulsive	Molto raro
meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)	Non nota	
Patologie dell'occhio	Diplopia <sup>†</sup> , visione offuscata <sup>†</sup>	Non comune
	congiuntivite	Raro
Patologie gastrointestinali	Nausea <sup>†</sup> , vomito <sup>†</sup> , diarrea <sup>†</sup>	Comune
Patologie epatobiliari	insufficienza epatica, disfunzione epatica <sup>4</sup> , incremento nei valori degli esami di funzionalità epatica	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea <sup>5</sup>	Molto comune
	sindrome di Stevens-Johnson	Raro
	necrolisi epidermica tossica	Molto raro
	DRESS	Non nota



Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	reazioni lupus-simili	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza	Comune

#### Descrizione degli effetti indesiderati selezionati

<sup>1</sup> Le anomalie ematologiche e la linfoadenopatia possono essere associate o meno ad una sindrome di ipersensibilità (vedere Disturbi del sistema immunitario<sup>2</sup>).

<sup>2</sup> È stata segnalata eruzione cutanea nel contesto di una sindrome di ipersensibilità associata a un insieme variabile di sintomi sistemici, quali febbre, linfoadenopatia, edema facciale, alterazioni dei parametri ematologici ed epatici. Questa sindrome si presenta con un ampio spettro di gravità clinica e può, raramente, portare a coagulazione intravascolare disseminata e insufficienza multiorgano. È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad esempio febbre, linfoadenopatia) si possono verificare anche senza alcuna evidenza di eruzione cutanea. Se tali segni/sintomi dovessero manifestarsi, il paziente deve essere immediatamente valutato e LAMOTRIGINA DOC sospeso fino a quando non sia stato possibile stabilire un'eziologia alternativa.

<sup>3</sup> Questi effetti sono stati segnalati durante altre esperienze cliniche. È stato segnalato che lamotrigina può peggiorare i sintomi parkinsoniani in pazienti con preesistente malattia di Parkinson e sono stati segnalati casi isolati di effetti extrapiramidali e di coreoatetosi in pazienti senza questa patologia di base.

<sup>4</sup> La disfunzione epatica generalmente compare in associazione con reazioni di ipersensibilità, ma sono stati segnalati casi isolati senza segni evidenti di ipersensibilità.

<sup>5</sup> Negli studi clinici aggiuntivi condotti in doppio cieco in adulti, si sono verificati esantemi della cute in circa il 10% dei pazienti che assumevano lamotrigina e nel 5% dei pazienti che assumevano placebo. Gli esantemi della cute hanno determinato l'interruzione del trattamento con lamotrigina nel 2% dei pazienti. L'eruzione cutanea, che normalmente si presenta come maculopapulare, appare generalmente entro otto settimane dall'inizio del trattamento e si risolve con la sospensione di LAMOTRIGINA DOC (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati esantemi della cute gravi, potenzialmente pericolosi per la vita, compresi la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell). Sebbene nella maggioranza dei pazienti queste reazioni regrediscano con la sospensione del trattamento con lamotrigina, in alcuni casi possono residuare cicatrici permanenti e vi sono stati rari casi associati ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio complessivo di eruzione cutanea appare fortemente associato a:

- elevate dosi iniziali di lamotrigina, che superino la posologia ad incrementi successivi raccomandata nella terapia con lamotrigina (vedere paragrafo 4.2);
- uso concomitante di valproato (vedere paragrafo 4.2).

L'eruzione cutanea è stata anche segnalata come parte di una sindrome di ipersensibilità associata ad un quadro clinico variabile di sintomi sistemici (vedere Disturbi del sistema immunitario<sup>2</sup>).

#### Disturbo bipolare

Per ottenere un profilo globale di sicurezza di lamotrigina, gli effetti indesiderati sotto riportati devono essere considerati insieme a quelli riportati in pazienti con epilessia. Gli eventi avversi inclusi nella tabella sono stati identificati durante gli studi clinici nel disturbo bipolare.

<b>Sistema Organo Classe</b>	<b>Effetto indesiderato</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema nervoso	cefalea	Molto comune
	agitazione, sonnolenza, vertigini	Comune
Patologie gastrointestinali	bocca secca	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea	Molto comune <sup>1</sup>
	sindrome di Stevens-Johnson	Raro
	necrolisi epidermica tossica	Molto raro
	DRESS	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia	Comune



Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	dolore, mal di schiena	Comune
--	------------------------	--------

<sup>1</sup> Se si considerano tutti gli studi (controllati e non controllati) condotti con lamotrigina nel disturbo bipolare, si sono verificati esantemi della cute nel 12% dei pazienti trattati con lamotrigina. Mentre negli studi clinici controllati in pazienti con disturbo bipolare, si sono verificati esantemi della cute nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto lamotrigina e nel 6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

#### Epilessia e Disturbo bipolare

Sono stati riportati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con lamotrigina. Il meccanismo mediante il quale lamotrigina influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi e segni

È stata riportata ingestione acuta di dosi superiori di 10-20 volte rispetto alla dose terapeutica massima. Il sovradosaggio ha dato luogo a sintomi comprendenti nistagmo, atassia, alterazione della coscienza e coma.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere ospedalizzato e sottoposto ad appropriata terapia di sostegno. Se indicata, deve essere effettuata una terapia finalizzata a ridurre l'assorbimento (carbone attivato). Ulteriori trattamenti devono essere indicati clinicamente. Non vi è esperienza di trattamento del sovradosaggio con l'emodialisi. In sei volontari con insufficienza renale, il 20% di lamotrigina è stato rimosso dal corpo durante una sessione di emodialisi della durata di 4 ore (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Altri antiepilettici

Codice ATC: N03A X09

#### Meccanismo d'azione

I risultati di studi farmacologici suggeriscono che lamotrigina è un bloccante, frequenza e voltaggio dipendente, dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Produce un blocco delle scariche ripetitive prolungate dei neuroni ed inibisce il rilascio di glutammato (neurotrasmettitore che svolge un ruolo chiave nella genesi delle crisi epilettiche). Questi effetti probabilmente contribuiscono alle proprietà anticonvulsivanti di lamotrigina.

Al contrario, il meccanismo con il quale lamotrigina esercita la sua azione terapeutica nel disturbo bipolare non è stato stabilito, anche se probabilmente sono importanti le interazioni con i canali del sodio voltaggio-dipendenti.

#### Effetti farmacodinamici

Negli studi effettuati su volontari sani per valutare gli effetti del medicinale sul sistema nervoso centrale, i risultati ottenuti usando dosi di 240 mg di lamotrigina in volontari sani non differivano da quelli ottenuti con placebo, mentre sia 1000 mg di fenitoina che 10 mg di diazepam riducevano, ciascuno, in modo significativo il coordinamento motorio visivo fine ed i movimenti oculari, aumentavano l'oscillazione del corpo e producevano effetti sedativi soggettivi.

In un altro studio, singole dosi orali di 600 mg di carbamazepina riducevano in modo significativo il coordinamento motorio visivo fine ed i movimenti oculari, aumentavano l'oscillazione del corpo e la frequenza cardiaca, mentre i risultati con lamotrigina a dosi di 150 mg e 300 mg non differivano dal placebo.

#### Efficacia e sicurezza clinica nei bambini di età da 1 a 24 mesi

L'efficacia e la sicurezza della terapia aggiuntiva delle crisi parziali in pazienti di età da 1 a 24 mesi è stata valutata in un piccolo studio di sospensione in doppio cieco controllato con placebo. Il trattamento è stato iniziato in 177 soggetti con uno schema posologico di titolazione simile a quello dei bambini da 2 a 12 anni. Le compresse di lamotrigina da 2 mg rappresentano il più basso dosaggio disponibile, di conseguenza lo schema posologico standard è stato in alcuni casi adattato durante la fase di titolazione (ad esempio, somministrando una compressa da 2 mg a giorni alterni quando la dose calcolata era inferiore a 2 mg). I livelli sierici sono stati misurati alla fine della settimana 2 di titolazione e la dose successiva veniva ridotta o non aumentata se la concentrazione superava 0,41 µg/ml, la concentrazione attesa negli adulti nel medesimo tempo. In alcuni pazienti alla fine della settimana 2 è stato necessario ridurre la dose fino al 90%. Trentotto *responder* (riduzione della frequenza delle crisi >40%) sono stati randomizzati al placebo o alla continuazione di lamotrigina. La proporzione di soggetti con fallimento terapeutico è stata dell'84% (16/19 soggetti) nel braccio placebo e del 58% (11/19 soggetti) nel braccio lamotrigina. La differenza non era statisticamente significativa: 26,3%, IC 95% - 2,6% <> 50,2%, p=0,07.

Complessivamente 256 soggetti di età tra 1 e 24 mesi sono stati esposti a lamotrigina a dosi tra 1 e 15 mg/kg/die fino a 72 settimane. Il profilo di sicurezza di lamotrigina in bambini di età tra 1 mese e 2 anni era simile a quello dei bambini più grandi, ad eccezione di un peggioramento clinicamente significativo delle crisi ( $\geq 50\%$ ) riportato più spesso nei bambini al di sotto dei 2 anni (26%) rispetto ai bambini più grandi (14%).

#### Efficacia e sicurezza clinica nella sindrome di Lennox-Gastaut

Non vi sono dati sulla monoterapia delle crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut.

#### Efficacia clinica nella prevenzione di episodi di disturbo dell'umore in pazienti con disturbo bipolare.

L'efficacia di lamotrigina nella prevenzione di episodi di disturbo dell'umore in pazienti con disturbo bipolare di tipo I è stata valutata in due studi.

Lo studio SCAB2003 è uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco e double-dummy, di confronto con placebo e litio, che ha valutato dosi fisse di lamotrigina nella prevenzione a lungo termine delle recidive e delle ricorrenze di depressione e/o mania in pazienti con disturbo bipolare di tipo I che avevano presentato recentemente, o presentavano al momento, un episodio depressivo maggiore. I pazienti, una volta stabilizzati con lamotrigina in monoterapia o in terapia di associazione, sono stati randomizzati a uno dei seguenti cinque gruppi di trattamento: lamotrigina (50, 200, 400 mg/die), litio (livelli sierici 0,8-1,1 mMol/l) o placebo per un massimo di 76 settimane (18 mesi). L'endpoint primario è stato il tempo decorso sino all'intervento per disturbo dell'umore ("Time to Intervention for a Mood Episode": TIME), laddove per intervento si intende la farmacoterapia aggiuntiva o la terapia elettroconvulsivante (ECT). Lo studio SCAB2006 ha un disegno simile a quello dello studio SCAB2003, ma si differenziava da quest'ultimo per la valutazione di lamotrigina a dosi flessibili (da 100 a 400 mg/die) e per l'inclusione di pazienti con disturbo bipolare di tipo I che avevano presentato recentemente, o che presentavano al momento, un episodio maniacale. I risultati sono mostrati in tabella 7.

Tabella 7 - Sintesi dei risultati degli studi che hanno valutato l'efficacia di lamotrigina nella prevenzione di episodi di disturbi dell'umore in pazienti con disturbo bipolare di tipo I

<b>"Percentuale" di pazienti liberi da eventi alla settimana 76</b>						
Criteri di inclusione	Studio SCAB2003 Bipolare I			Studio SCAB2006 Bipolare I		
	Episodio di depressione maggiore			Episodio di mania maggiore		
	Lamotrigina	Litio	Placebo	Lamotrigina	Litio	Placebo
Liberi da intervento	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valore di p del test Log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Liberi da depressione	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valore di p del test Log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Liberi da mania	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valore di p del test Log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Nelle analisi di supporto del tempo al primo episodio depressivo e del tempo al primo episodio maniacale/ipomaniacale o misto, nei pazienti trattati con lamotrigina il tempo al primo episodio depressivo era significativamente più lungo rispetto ai pazienti trattati con placebo, e le differenze tra i trattamenti in relazione al tempo agli episodi maniacali/ipomaniacali o misti non erano statisticamente significative.

L'efficacia di lamotrigina in associazione con stabilizzanti dell'umore non è stata studiata in modo adeguato.

#### Studio dell'effetto di lamotrigina sulla conduzione cardiaca

Uno studio in volontari sani adulti ha valutato l'effetto di dosi ripetute di lamotrigina (fino a 400 mg/die) sulla conduzione cardiaca, misurata con ECG a 12 derivazioni. Non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo di lamotrigina sull'intervallo QT, in confronto al placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Lamotrigina è rapidamente e completamente assorbita dall'intestino con un metabolismo di primo passaggio non significativo. Le concentrazioni plasmatiche di picco compaiono approssimativamente 2,5 ore dopo la somministrazione orale di lamotrigina. Il tempo per raggiungere la concentrazione massima è leggermente ritardato dopo assunzione di cibo, ma la quantità assorbita non viene modificata. Esiste una considerevole variabilità inter-individuale nelle concentrazioni massime allo stato stazionario, ma le concentrazioni nel singolo individuo variano raramente.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è del 55% circa; è molto improbabile che lo spiazzamento dalle proteine plasmatiche causi effetti tossici.

Il volume di distribuzione è di 0,92-1,22 l/kg.

### Biotrasformazione

Gli enzimi responsabili del metabolismo di lamotrigina sono stati identificati nelle UDP-glucuronil transferasi.

Lamotrigina induce il proprio metabolismo in misura modesta, dipendente dalla dose. Tuttavia non vi sono evidenze che lamotrigina modifichi la farmacocinetica di altri farmaci antiepilettici ed i dati disponibili suggeriscono che è improbabile la

comparsa di interazioni tra lamotrigina e farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

#### Eliminazione

La *clearance* plasmatica apparente nei soggetti sani è di circa 30 ml/min. La *clearance* di lamotrigina è principalmente metabolica, con successiva eliminazione del metabolita glucurono-coniugato nelle urine. Meno del 10% è escreto immodificato nelle urine. Solo il 2% circa di lamotrigina e dei suoi metaboliti è escreto nelle feci. La *clearance* e l'emivita sono indipendenti dalla dose. L'emivita plasmatica apparente in soggetti sani si stima sia di circa 33 ore (*range* 14-103 ore). In uno studio con soggetti con sindrome di Gilbert, la *clearance* apparente media era ridotta del 32% in confronto ai controlli normali, ma i valori erano all'interno del *range* relativo alla popolazione generale.

L'emivita di lamotrigina è influenzata in maniera significativa dalla terapia concomitante.

Quando è somministrata in associazione a farmaci che inducono la glucuronazione, come carbamazepina e fenitoina, l'emivita media è ridotta approssimativamente a 14 ore, mentre, quando è associata al solo valproato, l'emivita è aumentata ad un valore medio di circa 70 ore (vedere paragrafo 4.2).

#### Linearità

La farmacocinetica di lamotrigina è lineare fino a 450 mg, la più alta dose singola testata.

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### Bambini

La *clearance*, adattata al peso corporeo, è maggiore nei bambini che negli adulti, con i valori più alti rilevati nei bambini di età inferiore a cinque anni. L'emivita di lamotrigina è generalmente più breve nei bambini rispetto agli adulti, con un valore medio di circa 7 ore quando somministrata con medicinali inducenti gli enzimi metabolizzanti, quali carbamazepina e fenitoina, ed è aumentata a valori medi di 45-50 ore quando somministrata in concomitanza con il solo valproato (vedere paragrafo 4.2).

##### Bambini da 2 a 26 mesi

In 143 pazienti pediatriche di età da 2 a 26 mesi, con peso da 3 a 16 kg, la *clearance* era ridotta rispetto ai bambini più grandi con lo stesso peso corporeo, che ricevevano dosi orali per kg di peso corporeo simili a quelle dei bambini di età superiore ai 2 anni. L'emivita media è stata stimata pari a 23 ore nei bambini di età inferiore a 26 mesi in terapia con induttori enzimatici, 136 ore in caso di co-somministrazione con valproato e 38 ore in soggetti trattati senza inibitori/induttori enzimatici. La variabilità interindividuale della *clearance* orale era alta nel gruppo di pazienti pediatriche da 2 a 26 mesi (47%). I livelli di concentrazione sierica attesi nei bambini da 2 a 26 mesi erano in genere nello stesso range di quello dei bambini più grandi, sebbene livelli più grandi di  $C_{max}$  possono probabilmente essere osservati in alcuni bambini con peso corporeo al di sotto di 10 kg.

##### Anziani

I risultati di un'analisi di farmacocinetica su una popolazione che includeva pazienti giovani ed anziani, affetti da epilessia e arruolati negli stessi studi clinici, hanno mostrato che la *clearance* di lamotrigina non si modifica a livelli clinicamente rilevanti. Dopo dosi singole di lamotrigina, la *clearance* apparente è risultata diminuita del 12%, da 35 ml/min all'età di 20 anni fino a 31 ml/min a 70 anni. Dopo 48 settimane di trattamento la riduzione è risultata del 10%, da 41 a 37 ml/min tra il gruppo dei giovani e degli anziani. Inoltre la farmacocinetica di lamotrigina è stata studiata in 12 soggetti anziani sani dopo somministrazione di una dose singola da 150 mg di lamotrigina. La *clearance* media nell'anziano (0,39 ml/min/kg) si situa nel *range* di valori medi della *clearance* (da 0,31 a 0,65 ml/min/kg), ottenuti in nove studi in adulti non anziani dopo somministrazione di dosi singole da 30 a 450 mg.

##### Insufficienza renale

Una singola dose da 100 mg di lamotrigina è stata somministrata a dodici volontari con insufficienza renale cronica e ad altri sei soggetti sottoposti ad emodialisi. La *clearance* media è risultata di 0,42 ml/min/kg (nell'insufficienza renale cronica), 0,33 ml/min/kg (tra le emodialisi) e 1,57 ml/min/kg (durante le emodialisi), in confronto a 0,58 ml/min/kg nei volontari sani. L'emivita plasmatica media è stata di 42,9 ore (nell'insufficienza renale cronica), di 57,4 ore (tra le emodialisi) e 13,0 ore (durante le emodialisi), in confronto a 26,2 ore nei volontari sani. In media circa il 20% (*range* = 5,6-35,1) della quantità di lamotrigina presente nell'organismo è stato eliminato nel corso di una seduta di emodialisi della durata di 4 ore. Per questa popolazione di pazienti le dosi iniziali di lamotrigina devono essere basate sui medicinali somministrati concomitantemente al paziente; dosi ridotte di mantenimento possono risultare efficaci per i pazienti con significativa riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### Insufficienza epatica

Uno studio di farmacocinetica a dose singola è stato condotto in 24 soggetti con insufficienza epatica di vario grado e in 12 soggetti sani come controlli. La mediana della *clearance* apparente di lamotrigina è risultata pari a 0,31; 0,24 o 0,10 ml/min/kg rispettivamente, in pazienti affetti da insufficienza epatica di Grado A, B o C (classificazione Child-Pugh), in confronto a 0,34 ml/min/kg nei controlli sani. Le dosi iniziali, incrementali e di mantenimento devono generalmente essere ridotte nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo nei roditori e nei conigli, non sono stati osservati effetti teratogeni, ma una riduzione del peso fetale ed una ritardata ossificazione dello scheletro, a livelli di esposizione inferiori o simili a quelli attesi dalla esposizione clinica. Poiché più alti livelli di esposizione non possono essere testati negli

animali a causa della gravità della tossicità materna, il potenziale teratogeno di lamotrigina non è stato verificato a livelli superiori rispetto all'esposizione clinica.

Nel ratto è stato osservato un aumento della mortalità fetale e post-natale quando lamotrigina è stata somministrata nel periodo più avanzato della gestazione e durante l'inizio del periodo post-natale. Tali effetti sono stati osservati ai livelli clinici di esposizione attesi.

Nei ratti giovani, sono stati osservati un effetto sull'apprendimento nel test del labirinto di Biel, un leggero ritardo nella separazione balano-prepuziale e nella pervietà vaginale, una riduzione del peso corporeo post-natale negli animali F1, a livelli di esposizione maggiori di circa due volte quelli terapeutici nell'uomo adulto.

La sperimentazione nell'animale non ha rilevato una compromissione della fertilità dovuta a lamotrigina. Lamotrigina ha ridotto i livelli di acido folico fetale nel ratto. Si ritiene che la carenza di acido folico sia associata ad un aumento del rischio di malformazioni congenite sia negli animali che nell'uomo.

Lamotrigina ha causato una inibizione dose-correlata della corrente di coda dei canali hERG nelle cellule embrionali umane di rene. La IC50 è stata di circa nove volte superiore la concentrazione libera terapeutica massima. Lamotrigina non causa prolungamento del QT nell'animale a livelli di esposizione fino a circa due volte la concentrazione libera terapeutica massima. In uno studio clinico, non vi è stato un effetto clinicamente significativo di lamotrigina sull'intervallo QT in volontari sani adulti (vedere paragrafo 5.1).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Crospovidone

Acesulfame potassio (E 950)

Aroma arancio

Mannitolo (E 421)

Silice colloidale anidra

Sodio stearilfumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Compresse dispersibili da 25 mg:

Blister PVC-PVDC/Al.

Confezioni da 21, 28 e 42 compresse dispersibili.

Compresse dispersibili da 50 mg:

Blister PVC-PVDC/Al.

Confezioni da 42 e 56 compresse dispersibili.

Compresse dispersibili da 100 mg:

Blister PVC-PVDC/Al.

Confezione da 56 compresse dispersibili.

Compresse dispersibili da 200 mg:

Blister PVC-PVDC/Al.

Confezione da 56 compresse dispersibili.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LAMOTRIGINA DOC 25 mg compresse dispersibili - 21 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821369

LAMOTRIGINA DOC 25 mg compresse dispersibili - 28 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821371

LAMOTRIGINA DOC 25 mg compresse dispersibili - 42 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821395

LAMOTRIGINA DOC 50 mg compresse dispersibili - 42 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821611

LAMOTRIGINA DOC 50 mg compresse dispersibili - 56 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821635

LAMOTRIGINA DOC 100 mg compresse dispersibili - 56 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821852

LAMOTRIGINA DOC 200 mg compresse dispersibili - 56 compresse in blister PVC-PVDC/Al - AIC 036821991

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Maggio 2006.

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2009.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2018.