

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

## 01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [Vedi Indice].

Lamictal 5 mg compresse dispersibili/masticabili. Lamictal 25 mg compresse dispersibili/masticabili. Lamictal 50 mg compresse dispersibili/masticabili. Lamictal 100 mg compresse dispersibili/masticabili. Lamictal 200 mg compresse dispersibili/masticabili.

## 02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice].

Ogni compressa dispersibile/masticabile da 5 mg di Lamictal contiene 5 mg di lamotrigina. Ogni compressa dispersibile/masticabile da 25 mg di Lamictal contiene 25 mg di lamotrigina. Ogni compressa dispersibile/masticabile da 50 mg di Lamictal contiene 50 mg di lamotrigina. Ogni compressa dispersibile/masticabile da 100 mg di Lamictal contiene 100 mg di lamotrigina. Ogni compressa dispersibile/masticabile da 200 mg di Lamictal contiene 200 mg di lamotrigina.

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

## 03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice].

Compressa dispersibile/masticabile.

Comprese dispersibili/masticabili da 5 mg: compressa biconvessa, di forma allungata, di colore da bianco a biancastro, con odore di ribes nero, con impresso "GS CL2" su di un lato e "5" sull'altro lato. Le compresse possono essere leggermente chiazzate.

Comprese dispersibili/masticabili da 25 mg: compressa ellittica, con pi<sup>1</sup> lati, di colore da bianco a biancastro, con odore di ribes nero, con impresso "GSCL5" su di un lato e "25" sull'altro lato. Le compresse possono essere leggermente chiazzate.

Comprese dispersibili/masticabili da 50 mg: compressa ellittica, con pi<sup>1</sup> lati, di colore da bianco a biancastro, con odore di ribes nero, con impresso "GSCX7" su di un lato e "50" sull'altro lato. Le compresse possono essere leggermente chiazzate.

Comprese dispersibili/masticabili da 100 mg: compressa ellittica, con pi<sup>1</sup> lati, di colore da bianco a biancastro, con odore di ribes nero, con impresso "GSCL7" su di un lato e "100" sull'altro lato. Le compresse possono essere leggermente chiazzate.

Comprese dispersibili/masticabili da 200 mg: compressa ellittica, con pi<sup>1</sup> lati, di colore da bianco a biancastro, con odore di ribes nero, con impresso "GSEC5" su di un lato e "200" sull'altro lato. Le compresse possono essere leggermente chiazzate.

## 04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice].

### 04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice].

Epilessia

Adulti ed adolescenti di et<sup>1</sup> 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. Lamictal <sup>1</sup> somministrato come terapia aggiuntiva ma pu<sup>2</sup> essere il farmaco antiepilettico con cui iniziare nella sindrome di Lennox-Gastaut.

Bambini ed adolescenti da 2 a 12 anni di et<sup>1</sup>

# NOME FARMACO: LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

- 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 et  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).

Lamictal non   indicato per il trattamento acuto degli episodi maniacali o depressivi.

04.2 Posologia e modo di somministrazione - [\[Vedi Indice\]](#).

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

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   uguale al numero pi  basso di compresse intere.

Ripresa della terapia dopo sospensione

Quando viene ripresa la terapia con Lamictal in pazienti che per qualunque motivo l'avevano interrotta, il medico deve valutare la necessit  di utilizzare una titolazione posologica ad incrementi successivi per raggiungere la dose di mantenimento, dal momento che il rischio di rash gravi   associato alla somministrazione di elevate dosi iniziali ed al superamento della posologia prevista dalla titolazione raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Pi  ampio   l'intervallo di tempo dalla dose precedente, maggiormente va considerato l'utilizzo della titolazione posologica ad incrementi successivi per raggiungere la dose di mantenimento. Quando l'intervallo dall'interruzione della somministrazione di lamotrigina supera le cinque emivite (vedere paragrafo 5.2), generalmente la titolazione della dose di Lamictal per raggiungere la dose di mantenimento deve seguire lo schema posologico appropriato.

Si raccomanda che la somministrazione di Lamictal non venga ripresa in pazienti che l'avevano interrotta a causa di rash associato 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 la titolazione della dose e per la dose di mantenimento negli adulti e negli adolescenti di et  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 rash, non si devono superare le dosi iniziali e le dosi successive per la titolazione (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 ci  pu  avere sulla farmacocinetica della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 1: Adulti e adolescenti di et  pari o superiore ai 13 anni - schema posologico raccomandato nell'epilessia  
Tabella 2: Bambini ed adolescenti di et  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
--

# NOME FARMACO:LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

di mantenimento usuale		
Monoterapia: 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
Terapia in associazione CON valproato (inibitore della glucuronidazione della 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
Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronidazione della lamotrigina (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
Terapia in associazione SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronidazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):		
Questa posologia deve essere usata con altri medicinali che	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 50100 mg ogni una-due settimane fino al

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

<p>non inibiscono nÃ² inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina 25 mg/die (una volta al giorno)</p>		raggiungimento della dose ottimale	
<p>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.</p>			
Schema posologico	Settimane 1 + 2	Settimane 3 + 4	Dose di mantenimento usuale
<p><b>Monoterapia delle crisi di assenza tipiche:</b></p>	<p>0,3 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)</p>	<p>0,6 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)</p>	<p>1 - 10 mg/kg/die, sebbene alcuni pazienti abbiano richiesto dosi piÃ¹ 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</p>
<p><b>Terapia in associazione CON valproato (inibitore della glucuronidazione della lamotrigina - vedere paragrafo 4.5):</b></p>			
<p><b>Questa posologia deve essere usata</b></p>	<p>0,15 mg/kg/die</p>	<p>0,3 mg/kg/die</p>	<p>1-5 mg/kg/die</p>
<p><b>in associazione a valproato</b></p>	<p>(*)</p>	<p>(una volta al</p>	<p>(una volta al giorno oppure</p>
<p><b>indipendentemente da qualsiasi</b></p>	<p>(una volta al</p>	<p>giorno)</p>	<p>suddivisi in due dosi)</p>
<p><b>altro medicinale concomitante</b></p>	<p>giorno)</p>	<p>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</p>	

# NOME FARMACO:LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

<p>Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronidazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):</p>		
<p>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)</p>	<p>1,2 mg/kg/die (somministrati in due dosi suddivise)</p>	<p>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</p>
<p>Terapia in associazione SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronidazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):</p>		
<p>Questa posologia deve essere usata con altri medicinali che non inibiscono nÃ" inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina 0,3 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)</p>	<p>0,6 mg/kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)</p>	<p>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</p>
<p>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.</p>		
<p>5 mg compresse dispersibili/masticabili - nel caso le compresse dispersibili/masticabili</p>		

# NOME FARMACO:LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

da 2 mg non siano in commercio e Lamictal 5 mg compresse dispersibili/masticabili sia il pi <sup>1</sup> basso dosaggio in commercio: (*) Se la dose giornaliera calcolata nei pazienti che assumono valproato $\tilde{}$ pari o superiore a 2,5 mg, ma inferiore a 5 mg, la compressa dispersibile/masticabile da 5 mg di Lamictal pu <sup>2</sup> essere assunta a giorni alterni per le prime due settimane. Se la dose giornaliera calcolata nei pazienti che assumono valproato $\tilde{}$ inferiore a 2,5 mg, Lamictal 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. E' probabile che pazienti da due a sei anni di et $\tilde{}$  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 Lamictal in monoterapia.

5 mg compresse dispersibili/masticabili: nel caso le compresse dispersibili/masticabili da 2 mg non siano in commercio e Lamictal 5 mg compresse dispersibili/masticabili sia il pi<sup>1</sup> basso dosaggio in commercio: Si deve tenere in considerazione che con il dosaggio da 5 mg delle compresse dispersibili/masticabili di Lamictal attualmente disponibile, non  $\tilde{}$  possibile iniziare in modo accurato la terapia con lamotrigina utilizzando le linee guida per il dosaggio raccomandate nei pazienti pediatrici con peso inferiore ai 17 kg.

Bambini di et $\tilde{}$  inferiore ai 2 anni

Vi sono dati limitati sull'efficacia e la sicurezza di lamotrigina come terapia aggiuntiva delle crisi parziali nei bambini di et $\tilde{}$  da 1 mese a 2 anni (vedere paragrafo 4.4). Non vi sono dati nei bambini al di sotto di 1 mese di et $\tilde{}$ . Pertanto l'uso di Lamictal non  $\tilde{}$  raccomandato nei bambini di et $\tilde{}$  inferiore ai due anni. Se, in base alla necessit $\tilde{}$  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 la titolazione della dose e per la dose di mantenimento negli adulti di et $\tilde{}$  pari o superiore ai 18 anni. Il regime posologico di transizione comporta l'incremento del dosaggio di lamotrigina fino al livello di mantenimento da raggiungere nell'arco di sei settimane (vedere Tabella 3), raggiunto il quale, se  $\tilde{}$  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 rash, non si devono superare le dosi iniziali e le dosi successive per la titolazione (vedere paragrafo 4.4).

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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 della 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 della 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 della 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)
<b>Una dose massima</b>				
di 200 mg/die può essere usata in base alla risposta clinica				
<b>Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronidazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):</b>				
Questo schema posologico deve essere usato senza valproato ma con:	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

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir				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 (*)
Sospensione di valproato (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 $\pi\text{Å}^1$ 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)
Sospensione di induttori della glucuronidazione di lamotrigina			

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

<b>(vedere paragrafo 4.5), in base alla dose preesistente di lamotrigina:</b>			
<b>Questo schema posologico deve essere usato quando vengono sospesi i seguenti medicinali:</b> fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir	<b>400 mg/die</b>	<b>300 mg/die</b>	<b>200 mg/die</b>
<b>400 mg/die</b>	<b>300 mg/die</b>	<b>225 mg/die</b>	<b>150 mg/die</b>
<b>300 mg/die</b>	<b>300 mg/die</b>	<b>225 mg/die</b>	<b>150 mg/die</b>
<b>200 mg/die</b>	<b>200 mg/die</b>	<b>150 mg/die</b>	<b>100 mg/die</b>
<b>Sospensione di medicinali che NON inibiscono o inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):</b>			
<b>Questo schema posologico deve essere usato quando vengono sospesi altri medicinali che non inibiscono nÃ" inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina Mantenere la preesistente dose di stabilizzazione raggiunta (200 mg/die; in due dosi suddivise) (range 100-400 mg/die)</b>			
<b>Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo</b>			

# NOME FARMACO: LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

4.5), deve essere seguito lo schema posologico raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.	
--	--

(\*) 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 lamotrigina (prima dell'aggiunta)	Settimana 1 (inizio dell'aggiunta)	Settimana 2	Dalla settimana 3 in poi
Aggiunta di valproato (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)	
Aggiunta di medicinali induttori della glucuronidazione della lamotrigina in pazienti che NON assumono valproato (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

# NOME FARMACO:LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

150 mg/die	150 mg/die	225 mg/die	300 mg/die
100 mg/die	100 mg/die	150 mg/die	200 mg/die
Aggiunta di medicinali che NON inibiscono o inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):			
Questo schema posologico deve essere usato quando vengono sospesi altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronidazione della 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 Lamictal 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 reazioni avverse rispetto a placebo. Pertanto i pazienti possono sospendere l'assunzione di lamotrigina senza una riduzione scalare della dose.

www.gsk.it - Area Medico Scientifica 9 - 27

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

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 Lamictal in speciali popolazioni di pazienti

Donne che assumono contraccettivi ormonali

L'uso di una combinazione di etinilestradiolo/levonorgestrel (30 microgrammi/150 microgrammi) aumenta la clearance della 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 contraccettione che non preveda la settimana senza pillola (ad esempio, contraccettivi ormonali in modo continuo o metodi nonormonali; vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

# NOME FARMACO:LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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

In molti casi sarà necessario aumentare le dosi di mantenimento di lamotrigina fino a due volte (vedere paragrafi

04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice].

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [Vedi Indice].

Rash cutaneo

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

Nei pazienti adulti arruolati in studi clinici che hanno utilizzato gli schemi posologici di lamotrigina attualmente raccomandati, l'incidenza di rash cutanei gravi 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 rash gravi è di circa di 1 su 1000.

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

Nei bambini la manifestazione iniziale di un rash 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 rash e febbre durante le prime otto settimane di terapia.

Inoltre il rischio complessivo di rash appare essere fortemente associato con:

- elevate dosi iniziali di lamotrigina, che superino le dosi raccomandate per la titolazione posologica della 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 rash in seguito ad assunzione di altri medicinali antiepilettici, in quanto la frequenza di rash non gravi 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 manifestino rash devono essere prontamente valutati e Lamictal sospeso immediatamente, a meno che il rash sia chiaramente non correlato al trattamento con lamotrigina. Si raccomanda che la somministrazione di Lamictal non venga ripresa nei pazienti che l'avevano interrotta a causa di rash associato ad un precedente trattamento con lamotrigina, a meno che il potenziale beneficio superi chiaramente il rischio.

E' stato anche segnalato rash nel contesto di una sindrome di ipersensibilità associata con un insieme variabile di sintomi sistemici, quali febbre, linfadenopatia, edema facciale, alterazione dei parametri ematologici ed epatici (vedere paragrafo 4.8). La sindrome si presenta con un'ampia gamma di gravità clinica e può portare a coagulazione intravascolare disseminata e all'insufficienza multiorgano. E' importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad esempio febbre, linfadenopatia) si possono comunque verificare senza alcuna evidenza di rash. Se tali segni e sintomi dovessero manifestarsi, il paziente

# **NOME FARMACO:LAMICTAL**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

deve essere immediatamente valutato e Lamictal sospeso fino a quando non sia stato possibile stabilire una eziologia alternativa.

## **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 Lamictal, può comparire un peggioramento dei sintomi depressivi e/o la comparsa di suicidalità. Pertanto i pazienti che ricevono Lamictal per il disturbo bipolare devono essere strettamente controllati per il peggioramento del quadro clinico (incluso lo sviluppo di nuovi sintomi) e la suicidalità, 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 della lamotrigina**

L'uso di una combinazione di etinilestradiolo/levonorgestrel (30 microgrammi/150 microgrammi) aumenta la clearance della 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 della 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 in concomitanza farmaci induttori della glucuronidazione della lamotrigina e che assumono un contraccettivo ormonale che prevede una settimana di sospensione del trattamento (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). L'interazione tra altri contraccettivi orali o trattamenti ormonali sostitutivi e lamotrigina non sono stati studiati, sebbene essi possano influenzare in modo simile i parametri farmacocinetici di lamotrigina.

### **Effetti della 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

# **NOME FARMACO:LAMICTAL**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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 la 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 (trattamenti fino ad un anno) o intraeritrocitarie dei folati (trattamenti 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**

Lamictal 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 della 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 Lamictal può provocare crisi da rimbalzo. Ad esclusione dei casi in cui sia necessaria una immediata sospensione per motivi di sicurezza (ad esempio rash) la posologia di Lamictal deve essere ridotta gradualmente nel giro di due settimane.

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

Può essere osservato un peggioramento clinicamente significativo della frequenza delle crisi anziché un miglioramento. In pazienti con 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. Le crisi miocloniche possono essere aggravate dalla 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 tipiche, l'efficacia può non essere mantenuta in tutti i pazienti.

## **Precauzioni relative al disturbo bipolare**

**Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni**

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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.

## 04.5 Interazioni - [Vedi Indice].

Studi di interazione sono stati condotti solo in adulti.

La UDP-glucuroniltransferasi è stata identificata quale enzima responsabile del metabolismo della lamotrigina. Non vi sono prove che la lamotrigina causi induzione o inibizione clinicamente significativa degli enzimi epatici ossidativi che metabolizzano i farmaci, ed è improbabile che vi siano interazioni tra la lamotrigina ed i farmaci metabolizzati dal citocromo P450. La 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

Medicinali che inibiscono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina	Medicinali che inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina	Medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronidazione della lamotrigina
	fenitoina carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir combinazione etinilestradiolo/levonorgestrel (*)	oxcarbazepina felbamato gabapentin levetiracetam pregabalin topiramato zonisamide litio bupropione olanzapina

(\*) 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

Il valproato inibisce la glucuronidazione della lamotrigina rallentandone il metabolismo e aumentandone 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 che inducono gli enzimi epatici (come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbitale ed il primidone) inducono la glucuronidazione 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).

# **NOME FARMACO:LAMICTAL**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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 sani adulti, 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 della lamotrigina e la 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 glucuronidazione della 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 gabapentin, gabapentin non ha mostrato di modificare la clearance apparente di lamotrigina.

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

Il 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 riportate 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 la 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 due volte al giorno di 2 g di gluconato di litio anidro 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, il bupropione ha indotto solo un lieve incremento dell'AUC della lamotrigina glucuronide.

In uno studio su volontari sani adulti, 15 mg di olanzapina hanno ridotto i valori medi di AUC e di C<sub>max</sub> di lamotrigina del 24% e del 20% rispettivamente. Non si ritiene che un effetto di tale entità possa essere, in genere, clinicamente rilevante. La lamotrigina alla dose di 200 mg non modifica la farmacocinetica di olanzapina.

# NOME FARMACO:LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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

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

**Interazioni che riguardano contraccettivi ormonali**

**Effetto dei contraccettivi ormonali sulla farmacocinetica della lamotrigina**

In uno studio su 16 volontari di sesso femminile, la somministrazione di un contraccettivo orale contenente 30 microgrammi etinilestradiolo/150 microgrammi levonorgestrel ha causato un aumento di circa due volte della clearance orale della lamotrigina, determinando una riduzione dei valori di AUC e di Cmax della lamotrigina in media del 52% e del 39%, rispettivamente. Le concentrazioni sieriche di lamotrigina sono aumentate gradualmente durante la settimana di sospensione del contraccettivo (inclusa la "settimana senza pillola"), con concentrazioni pre-dose alla fine della settimana senza pillola, che erano, in media, circa due volte  $\pi\tilde{A}^1$  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 raccomandata nella titolazione, ma, quando si inizia o si interrompe un trattamento con contraccettivi ormonali, in molti casi sar $\tilde{A}$  necessario aumentare o diminuire la dose di mantenimento di lamotrigina (vedere paragrafo 4.2).

**Effetto della lamotrigina sulla farmacocinetica dei contraccettivi ormonali**

In uno studio su 16 volontari di sesso femminile, la somministrazione allo stato stazionario di 300 mg di lamotrigina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di etinilestradiolo, componente del contraccettivo orale di associazione. E' stato osservato un modesto aumento della clearance orale dell'altro componente, levonorgestrel, determinando una riduzione dei valori medi di AUC e di Cmax di levonorgestrel 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'attivit $\tilde{A}$  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 del levonorgestrel e delle modificazioni dei valori di FSH e LH sierici sulla attivit $\tilde{A}$  ovulatoria ovarica non  $\tilde{A}$  noto (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti di lamotrigina a dosi diverse da 300 mg/die non sono stati studiati 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, la rifampicina ha aumentato la clearance della 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 in volontari sani, lopinavir/ritonavir hanno approssimativamente dimezzato le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina, probabilmente tramite induzione della glucuronidazione. Nei pazienti che ricevono in concomitanza una terapia con lopinavir/ritonavir, deve essere utilizzato il regime terapeutico appropriato (vedere paragrafo 4.2).

**04.6 Gravidanza e allattamento - [Vedi Indice].**

**Rischi correlati a farmaci antiepilettici in generale**

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

Si deve richiedere il parere di uno specialista nel caso di donne che siano potenzialmente fertili. La necessità di un trattamento antiepilettico deve essere riconsiderata nel caso la donna stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia antiepilettica nelle donne in trattamento per epilessia deve essere in ogni caso evitata, in quanto 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 in 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 elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, deve essere utilizzata una monoterapia ogniqualvolta sia possibile.

Rischi correlati alla lamotrigina

Gravidanza

Studi epidemiologici su un totale di circa 2000 donne esposte a lamotrigina in monoterapia durante la gravidanza non consentono di escludere un aumento del rischio di malformazioni congenite. Un registro ha riportato un aumento dell'incidenza di schisi facciali. Ulteriori dati, tuttavia, non hanno confermato tali reperti. Studi nell'animale hanno mostrato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

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

La lamotrigina ha un lieve effetto inibitorio sull'acido diidrofolico 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

I dati indicano che la lamotrigina passa nel latte materno. In alcuni neonati allattati al seno, la concentrazione sierica di lamotrigina ha raggiunto livelli ai quali possono comparire 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.

Fertilità

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

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [\[Vedi Indice\]](#).

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

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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 della 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 Lamictal ha su di loro.

## 04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice].

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 della lamotrigina.

Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10000$ ).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

### Epilessia

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: anomalie ematologiche, incluse neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplastica, agranulocitosi.

Le anomalie ematologiche possono essere associate o meno ad una sindrome di ipersensibilità (vedere Disturbi del sistema immunitario\*\*).

#### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: sindrome di ipersensibilità \*\* (inclusi sintomi come febbre, linfadenopatia, edema

facciale, anomalie ematologiche ed epatiche, coagulazione intravascolare disseminata,

insufficienza multiorgano).

\*\* Rash è stato anche segnalato nel contesto di una sindrome di ipersensibilità associata a un insieme variabile di sintomi sistemici, quali febbre, linfadenopatia, edema facciale, alterazioni dei parametri ematologici ed epatici. Questa sindrome si presenta con un ampio spettro di gravità e può portare a coagulazione intravascolare disseminata e insufficienza multiorgano. È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad esempio febbre, linfadenopatia) si possono verificare anche senza alcuna evidenza di rash. Se tali segni/sintomi dovessero manifestarsi, il paziente deve essere immediatamente valutato e Lamictal sospeso fino a quando non sia stato possibile stabilire una eziologia alternativa.

#### Disturbi psichiatrici

Comune: aggressività, irritabilità. Molto raro: confusione, allucinazioni, tic.

#### Patologie del sistema nervoso

Durante gli studi clinici in monoterapia: Molto comune: cefalea. Comune: sonnolenza, vertigini, tremore, insonnia.

Non comune: atassia. Raro: nistagmo.

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

Durante altre esperienze cliniche: Molto comune: sonnolenza, atassia, vertigini, cefalea. Comune: nistagmo, tremore, insonnia. Molto raro: agitazione, instabilità, disturbi della motilità, peggioramento della malattia di Parkinson,

effetti extrapiramidali, coreoatetosi, aumento nella frequenza delle crisi convulsive.

E' stato riportato che lamotrigina può peggiorare i sintomi parkinsoniani in pazienti con preesistente malattia di Parkinson e sono stati riportati casi isolati di effetti extrapiramidali e di coreoatetosi in pazienti senza questa patologia di base.

## Patologie dell'occhio

Durante gli studi clinici in monoterapia: Non comune: diplopia, visione offuscata.

Durante altre esperienze cliniche: Molto comune: diplopia, visione offuscata. Raro: congiuntivite.

## Patologie gastrointestinali

Durante gli studi clinici in monoterapia: Comune: nausea, vomito, diarrea.

Durante altre esperienze cliniche: Molto comune: nausea, vomito. Comune: diarrea.

## Patologie epatobiliari

Molto raro: insufficienza epatica, disfunzione epatica, incremento nei valori degli esami di funzionalità epatica.

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

## Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: rash cutaneo. Raro: sindrome di Stevens-Johnson. Molto raro: necrolisi epidermica tossica.

Negli studi clinici aggiuntivi condotti in doppio cieco in adulti, rash cutanei si sono verificati in circa il 10% dei pazienti che assumevano lamotrigina e nel 5% dei pazienti che assumevano placebo. I rash cutanei hanno determinato l'interruzione del trattamento con lamotrigina nel 2% dei pazienti. Il rash, che normalmente si presenta come maculopapulare, appare generalmente entro otto settimane dall'inizio del trattamento e si risolve con la sospensione di Lamictal (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati rash cutanei 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 regrediscono 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 rash 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).

Rash è stato anche segnalato come parte di una sindrome di ipersensibilità associata ad un quadro clinico variabile di sintomi sistemici (vedere Disturbi del sistema immunitario\*\*).

## Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

# **NOME FARMACO:LAMICTAL**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

**Molto raro: reazioni lupus-simili.**

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

**Comune: stanchezza.**

**Disturbo bipolare**

**Per ottenere un profilo globale di sicurezza della lamotrigina, gli effetti indesiderati sotto riportati devono essere considerati insieme a quelli riportati in pazienti con epilessia.**

**Patologie del sistema nervoso**

**Durante gli studi clinici nel disturbo bipolare: Molto comune: cefalea. Comune: agitazione, sonnolenza, vertigini.**

**Patologie gastrointestinali**

**Durante gli studi clinici nel disturbo bipolare: Comune: secchezza della bocca.**

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

**Durante gli studi clinici nel disturbo bipolare: Molto comune: rash cutaneo. Raro: sindrome di Stevens-Johnson.**

**Se si considerano tutti gli studi (controllati e non controllati) condotti con lamotrigina nel disturbo bipolare, rash cutanei si sono verificati nel 12% dei pazienti trattati con lamotrigina. Negli studi clinici controllati in pazienti con disturbo bipolare, rash cutanei si sono verificati nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto lamotrigina e nel 6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.**

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

**Durante gli studi clinici nel disturbo bipolare: Comune: artralgia.**

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

**Durante gli studi clinici nel disturbo bipolare: Comune: dolore, mal di schiena.**

**04.9 Sovradosaggio - [\[Vedi Indice\]](#).**

**Sintomi e segni**

**E' 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, lassativi o lavanda gastrica). Non vi è esperienza di trattamento del sovradosaggio con l'emodialisi. In sei volontari con insufficienza renale, il 20% della lamotrigina è stato rimosso dal corpo durante una sessione di emodialisi della durata di 4 ore.**

**05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [\[Vedi Indice\]](#).**

**05.1 Proprietà farmacodinamiche - [\[Vedi Indice\]](#).**

**Categoria farmacoterapeutica: altri antiepilettici, codice ATC: N03AX09.**

# NOME FARMACO: LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

## Meccanismo d'azione

I risultati di studi farmacologici suggeriscono che la lamotrigina Ã 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 proprietÃ anticonvulsivanti della lamotrigina.

Al contrario, il meccanismo con il quale la lamotrigina esercita la sua azione terapeutica nel disturbo bipolare non Ã 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 sul sistema nervoso centrale, i risultati ottenuti usando dosi di 240 mg di lamotrigina 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 clinica e sicurezza nei bambini di etÃ da 1 a 24 mesi

L'efficacia e la sicurezza della terapia aggiuntiva delle crisi parziali in pazienti di etÃ da 1 a 24 mesi Ã stata valutata in un piccolo studio di sospensione in doppio cieco controllato con placebo. Il trattamento Ã 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 piÃ basso dosaggio disponibile, di conseguenza lo schema posologico standard Ã 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 microgrammi/ml la concentrazione attesa negli adulti nel medesimo tempo. In alcuni pazienti alla fine della settimana 2 Ã stato necessario ridurre la dose fino al 90%. Trentotto responders (riduzione della frequenza delle crisi >40%) sono stati randomizzati al placebo o alla continuazione della lamotrigina. La proporzione di soggetti con fallimento terapeutico Ã 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 etÃ tra 1 e 24 mesi sono stati esposti alla lamotrigina a dosi tra 1 e 15 mg/kg/die fino a 72 settimane. Il profilo di sicurezza della lamotrigina in bambini di etÃ tra 1 mese e 2 anni era simile a quello dei bambini piÃ grandi, ad eccezione di un peggioramento clinicamente significativo delle crisi (>=50%) riportato piÃ spesso nei bambini al di sotto dei 2 anni (26%) rispetto ai bambini piÃ grandi (14%).

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

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

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

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

Lo studio SCAB2003 Ã 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

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

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  $\tilde{\sim}$  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. Lo studio SCAB2006 ha un disegno simile a quello dello studio SCAB2003, ma si differenziava da quest'ultimo per la valutazione della 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 della lamotrigina nella prevenzione di episodi di disturbi dell'umore in pazienti con disturbo bipolare di tipo I

'Percentuale' di pazienti liberi da eventi alla settimana 76	Studio SCAB2003 Bipolare I		Studio SCAB2006 Bipolare I			
	Episodio di depressione maggiore	Episodio di mania maggiore	Lamotrigina	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 pi $\tilde{\sim}$  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 della lamotrigina in associazione con stabilizzanti dell'umore non  $\tilde{\sim}$  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  $\tilde{\sim}$  stato alcun effetto clinicamente significativo della lamotrigina sull'intervallo QT, in confronto al placebo.

05.2 Propriet $\tilde{\sim}$  farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#).

# NOME FARMACO:LAMICTAL

MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46

## Assorbimento

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

## Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche  $\tilde{A}$  del 55% circa;  $\tilde{A}$  molto improbabile che lo spiazzamento dalle proteine plasmatiche causi effetti tossici.

Il volume di distribuzione  $\tilde{A}$  di 0,92-1,22 l/kg.

## Metabolismo

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

La lamotrigina induce il proprio metabolismo in misura modesta, dipendente dalla dose. Tuttavia non vi sono evidenze che la lamotrigina modifichi la farmacocinetica di altri farmaci antiepilettici ed i dati disponibili suggeriscono che  $\tilde{A}$  improbabile la comparsa di interazioni tra lamotrigina e farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

## Eliminazione

La clearance plasmatica apparente nei soggetti sani  $\tilde{A}$  di circa 30 ml/min. La clearance della lamotrigina  $\tilde{A}$  principalmente metabolica, con successiva eliminazione del metabolita glucurono-coniugato nelle urine. Meno del 10%  $\tilde{A}$  escreta immodificata nelle urine. Solo il 2% circa di lamotrigina e dei suoi metaboliti  $\tilde{A}$  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 della lamotrigina  $\tilde{A}$  influenzata in maniera significativa dalla terapia concomitante. Quando  $\tilde{A}$  somministrata in associazione a farmaci che inducono la glucuronidazione, come la carbamazepina e la fenitoina, l'emivita media  $\tilde{A}$  ridotta approssimativamente a 14 ore, mentre, quando  $\tilde{A}$  associata al solo valproato di sodio, l'emivita  $\tilde{A}$  aumentata ad un valore medio di circa 70 ore (vedere paragrafo 4.2).

## Linearit 

La farmacocinetica di lamotrigina  $\tilde{A}$  lineare fino a 450 mg, la  $\pi\tilde{A}^1$  alta dose singola testata.

## Popolazioni speciali di pazienti

**Bambini** La clearance, adattata al peso corporeo,  $\tilde{A}$  maggiore nei bambini che negli adulti, con i valori  $\pi\tilde{A}^1$  alti rilevati nei bambini di et  inferiore ai cinque anni. L'emivita di lamotrigina  $\tilde{A}$  generalmente  $\pi\tilde{A}^1$  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  $\tilde{A}$  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 et  da 2 a 26 mesi, con peso da 3 a 16 kg, la clearance era ridotta rispetto ai bambini  $\pi\tilde{A}^1$  grandi con lo stesso peso corporeo, che ricevevano dosi orali per kg di peso corporeo simili a quelle dei bambini di et  superiore ai 2 anni. L'emivita media  $\tilde{A}$  stata stimata pari a 23 ore nei bambini di et  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 variabilit  interindividuale

# NOME FARMACO: LAMICTAL

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

della clearance orale era alta nel gruppo di pazienti pediatrici 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 piú grandi, sebbene livelli piú grandi di C<sub>max</sub> 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 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 risultata del 10%, da 41 a 37 ml/min tra il gruppo dei giovani e degli anziani. Inoltre la farmacocinetica della lamotrigina 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 stata somministrata a dodici volontari con insufficienza renale cronica e ad altri sei soggetti sottoposti ad emodialisi. La clearance media 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 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 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 stato condotto in 24 soggetti con insufficienza epatica di vario grado e in 12 soggetti sani come controlli. La mediana della clearance apparente della lamotrigina 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).

## 05.3 Dati preclinici di sicurezza - [Vedi Indice].

I dati preclinici non rilevano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

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

Nel ratto stato osservato un aumento della mortalità fetale e post-natale quando lamotrigina stata somministrata nel periodo 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.

# **NOME FARMACO: LAMICTAL**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

La sperimentazione nell'animale non ha rilevato una compromissione della fertilità dovuta a lamotrigina. La 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.

La 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. La 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 della lamotrigina sull'intervallo QT in volontari sani adulti (vedere paragrafo 5.1).

**06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [Vedi Indice].**

**06.1 Eccipienti - [Vedi Indice].**

Carbonato di calcio Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione Silicato di magnesio e alluminio Sodio amido glicolato (Tipo A) Povidone K30 Saccarina sodica Magnesio stearato Aroma di ribes nero.

**06.2 Incompatibilità - [Vedi Indice].**

Non pertinente.

**06.3 Periodo di validità - [Vedi Indice].**

Tre anni.

**06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [Vedi Indice].**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni per la conservazione.

**06.5 Natura e contenuto della confezione - [Vedi Indice].**

Compresse dispersibili/masticabili da 5 mg: Blister PVC/PVdC/alluminio.

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50 o 56 compresse dispersibili/masticabili

Compresse dispersibili/masticabili da 25 mg: Blister PVC/PVdC/alluminio.

Confezioni da 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 o 60 compresse dispersibili/masticabili. Confezioni starter da 21 o 42 compresse dispersibili/masticabili.

Compresse dispersibili/masticabili da 50 mg: Blister PVC/PVdC/alluminio.

Confezioni da 10, 14, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 100 o 200 compresse dispersibili/masticabili. Confezione starter da 42 compresse dispersibili/masticabili.

Compresse dispersibili/masticabili da 100 mg: Blister PVC/PVdC/alluminio.

Confezioni da 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 o 200 compresse dispersibili/masticabili.

Compresse dispersibili/masticabili da 200 mg: Blister PVC/PVdC/alluminio.

Confezioni da 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 o 200 compresse dispersibili/masticabili.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [Vedi Indice].**

# **NOME FARMACO:LAMICTAL**

**MESSO IN COMMERCIO NEL 1991 PREZZO DI OGGI €102,46**

Nessuna istruzione particolare.

**07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].**

GlaxoSmithKline S.p.A. - via A. Fleming, 2 - Verona

**08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].**

Lamictal 5 mg compresse dispersibili/masticabili - 28 compresse A.I.C. 027807066 Lamictal 25 mg compresse dispersibili/masticabili - 28 compresse A.I.C. 027807054 Lamictal 50 mg compresse dispersibili/masticabili - 56 compresse A.I.C. 027807080 Lamictal 100 mg compresse dispersibili/masticabili - 56 compresse A.I.C. 027807078 Lamictal 200 mg compresse dispersibili/masticabili - 56 compresse A.I.C. 027807092 Lamictal 25 mg compresse dispersibili/masticabili - confezione starter 21 compresse

A.I.C.

027807142 Lamictal 25 mg compresse dispersibili/masticabili - confezione starter 42 compresse

A.I.C.

027807130 Lamictal 50 mg compresse dispersibili/masticabili - confezione starter 42 compresse

A.I.C. 027807155

**09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [Vedi Indice].**

LAMICTAL Compresse dispersibili/masticabili da 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg: 31 marzo 1998/15 novembre.2004 LAMICTAL Compresse dispersibili/masticabili confezioni Starter da 25 mg, 50 mg: 17 gennaio 2000/15 novembre2004

**10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [Vedi Indice].**

10/2008

**FARMACO GENERICO : LAMOTRIGINA RANB PREZZO €101,40**

**FONTI: FEDERFARMA**