RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamotrigina Sandoz 5 mg compresse dispersibili
Lamotrigina Sandoz 25 mg compresse dispersibili
Lamotrigina Sandoz 50 mg compresse dispersibili
Lamotrigina Sandoz 100 mg compresse dispersibili
Lamotrigina Sandoz 200 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lamotrigina Sandoz 5 mg compresse dispersibili
Ogni compressa dispersibile da 5 mg di Lamotrigina Sandoz contiene 5 mg di lamotrigina.
Eccipienti con effetto noto: Ogni compressa dispersibile contiene 50,56 mg di calcio carbonato

Lamotrigina Sandoz 25 mg compresse dispersibili
Ogni compressa dispersibile da 25 mg di Lamotrigina Sandoz contiene 25 mg di lamotrigina.
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa dispersibile contiene 9,725 mg di calcio carbonato

Lamotrigina Sandoz 50 mg compresse dispersibili
Ogni compressa dispersibile da 50 mg di Lamotrigina Sandoz contiene 50 mg di lamotrigina.
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa dispersibile contiene 19,45 mg di calcio carbonato

Lamotrigina Sandoz 100 mg compresse dispersibili
Ogni compressa dispersibile da 100 mg di Lamotrigina Sandoz contiene 100 mg di lamotrigina.
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa dispersibile contiene 38,90 mg di calcio carbonato

Lamotrigina Sandoz 200 mg compresse dispersibili
Ogni compressa dispersibile da 200 mg di Lamotrigina Sandoz contiene 200 mg di lamotrigina.
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa dispersibile contiene 77,80 mg di calcio carbonato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ripresa della terapia dopo sospensione

Quando viene ripresa la terapia con Lamotrigina Sandoz in pazienti che per qualunque motivo l'avevano interrotta, il medico deve valutare la necessità di utilizzare una titolazione posologica ad incrementi successivi per raggiungere la dose di mantenimento, dal momento che il rischio di eruzione cutanea grave è associato alla somministrazione di elevate dosi iniziali ed al superamento della posologia prevista dalla titolazione raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Più ampio è 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 Lamotrigina Sandoz per raggiungere la dose di mantenimento deve seguire lo schema posologico appropriato.

Si raccomanda che la somministrazione di Lamotrigina Sandoz 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.

Posologia

Epilessia

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Di seguito viene riportata la posologia raccomandata per la titolazione della dose e per la dose 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 le dosi iniziali e le dosi successive per la titolazione (vedere paragrafo 4.4).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 glucuronazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata 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)	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
Monoterapia delle crisi di assenza tipiche:	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 - 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 0,6 mg/kg/die ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale, con una dose di mantenimento massima di 200 mg/die
Terapia in associazione CON valproato (inibitore della glucuronazione della lamotrigina - vedere			

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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
Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronazione della lamotrigina (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
Terapia in associazione SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata con altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronazione della 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.			

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5 mg compresse dispersibili – nel caso le compresse dispersibili da 2 mg non siano in commercio e Lamotrigina Sandoz 5 mg compresse dispersibili sia la più bassa dose in commercio: * Se la dose giornaliera calcolata nei pazienti che assumono valproato è pari o superiore a 2,5 mg, ma inferiore a 5 mg, la compressa dispersibile da 5 mg di Lamotrigina Sandoz può essere assunta a giorni alterni per le prime due settimane. Se la dose giornaliera calcolata nei pazienti che assumono valproato è inferiore a 2,5 mg, Lamotrigina Sandoz 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 Sandoz in monoterapia.

5 mg compresse dispersibili: nel caso le compresse dispersibili da 2 mg non siano in commercio e Lamotrigina Sandoz 5 mg compresse dispersibili sia la più bassa dose in commercio:
Si deve tenere in considerazione che con la dose da 5 mg delle compresse dispersibili di Lamotrigina Sandoz attualmente disponibile, non è possibile iniziare in modo accurato la terapia con lamotrigina utilizzando le linee guida per le dosi raccomandate nei pazienti pediatrici con peso inferiore ai 17 kg.

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 da 1 mese a 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 Sandoz 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 la titolazione della dose e per la dose 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 devono superare le dosi iniziali e le dosi successive per la titolazione (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) (*)
Monoterapia con lamotrigina OPPURE terapia aggiuntiva SENZA valproato e SENZA induttori della glucuronazione della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5):				

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Questo schema posologico deve essere usato con altri medicinali che non inibiscono né inducono in modo significativo la glucuronazione 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
Terapia in associazione CON valproato (inibitore della glucuronazione della lamotrigina - vedere paragrafo 4.5):				
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
Terapia in associazione SENZA valproato e CON induttori della glucuronazione della lamotrigina (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.

-

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 glucuronazione 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)
Sospensione di induttori della glucuronazione di lamotrigina (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
Sospensione di medicinali che NON inibiscono o inducono in modo significativo la glucuronazione 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 glucuronazione della 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 Sandoz 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 glucuronazione 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 glucuronazione 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
	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 glucuronazione 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 glucuronazione 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 Lamotrigina Sandoz in pazienti con disturbo bipolare .

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi clinici, in seguito a sospensione improvvisa del trattamento con la 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.

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 Lamotrigina Sandoz 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 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 della 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 della 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 sospensione del 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 glucuronazione della 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 la lamotrigina è aggiunta alla terapia esistente con 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 della 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 la 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 della 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 della dose 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).

Compromissione renale
Si deve usare cautela nel caso di somministrazione di Lamotrigina Sandoz 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 compromissione della funzionalità renale significativa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
Le dosi iniziali, di titolazione e di mantenimento devono in genere essere ridotte di circa il 50% nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh grado B) e del 75% nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh grado C). Le dosi di titolazione 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

a coprire l'intera compressa), o deglutite 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 è uguale al numero più basso di compresse intere.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad 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 segnalati anormalità aritmogena ST-T e pattern ECG tipico di Brugada. L'uso di lamotrigina deve essere valutato attentamente nei pazienti con sindrome di Brugada

Linfoistiocitosi 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, linfoadenopatia, 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 autolimitanti, tuttavia sono state anche segnalate eruzioni cutanee gravi che hanno richiesto ospedalizzazione e l'interruzione del trattamento con lamotrigina. Questi hanno incluso casi di eruzione cutanea potenzialmente pericolosi per la vita, quali la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) conosciuta anche come sindrome da ipersensibilità (HSS) (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 Steven-Johnson (1 su 1000). Negli studi clinici in pazienti con disturbo bipolare, l'incidenza di eruzione cutanea grave è circa di 1 su 1000.

Il rischio di eruzione cutanea grave è maggiore nei bambini rispetto agli adulti. I dati disponibili di alcuni studi indicano che l'incidenza di eruzione cutanea associata 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

sviluppino 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 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 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 manifestino eruzione cutanea devono essere prontamente valutati e Lamotrigina Sandoz sospeso immediatamente a meno che l'eruzione cutanea sia chiaramente non correlata al trattamento con lamotrigina. Si raccomanda che la somministrazione di Lamotrigina Sandoz 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, in questo paziente il trattamento con lamotrigina non deve in alcun momento essere iniziato di nuovo.

È stata anche segnalata eruzione cutanea nel contesto di una sindrome di ipersensibilità associata con un insieme variabile di sintomi sistemici, quali febbre, linfoadenopatia, 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 ad insufficienza multiorgano. È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad esempio febbre, linfoadenopatia) possono verificarsi comunque senza alcuna evidenza di eruzione cutanea. Se tali segni e sintomi dovessero manifestarsi, il paziente deve essere immediatamente valutato e Lamotrigina Sandoz sospesa fino a quando non sia stato possibile stabilire un'eziologia alternativa.

La meningite asettica e stata in molti casi reversibile con la sospensione del farmaco, ma si e ripresentata in un certo numero di casi con la ri-esposizione alla lamotrigina. La ri-esposizione ha determinato un rapido ritorno dei sintomi che frequentemente sono stati piu gravi. La 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.

Sono state segnalate inoltre reazioni da fotosensibilità associate all'uso di lamotrigina (vedere paragrafo 4.8). In molti casi, la reazione si è manifestata con una dose elevata (pari a 400 mg o oltre), con un incremento della dose o con un rapido aumento della dose. In caso di sospetta fotosensibilità associata a lamotrigina in un paziente che mostra segni di fotosensibilità (ad esempio un'ampia ustione solare, si deve valutare la sospensione del trattamento. Se il trattamento continuato con lamotrigina è considerato clinicamente giustificato, si deve raccomandare al paziente di evitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV artificiali e di adottare misure di protezione (ad es. l'uso di indumenti protettivi e protezioni solari).

<u>Peggioramento clinico e rischio di suicidio</u>

In pazienti trattati con medicinali antiepilettici per varie indicazioni, sono stati segnalati idee e comportamenti suicidi. Una meta-analisi di studi randomizzati controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo aumento del rischio di idee e comportamenti suicidi. Il meccanismo alla

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

base di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per lamotrigina.

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

Nei pazienti con disturbo bipolare, che assumano o meno medicinali per il disturbo bipolare, incluso Lamotrigina Sandoz, può comparire un peggioramento dei sintomi depressivi e/o la comparsa di tendenza al suicidio. Pertanto i pazienti che ricevono Lamotrigina Sandoz 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 suicidi, 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 suicidi 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 idee/comportamenti suicidi, 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 già medicinali induttori della glucuronazione della 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 la lamotrigina non sono state studiate, sebbene essi possano influenzare in modo simile i parametri farmacocinetici di lamotrigina.

Effetti della lamotrigina sulla efficacia dei contraccettivi ormonali

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 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 Sandoz 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 medicinali antiepilettici, l'improvvisa sospensione di Lamotrigina Sandoz 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 Sandoz 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 concomitanza 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 convulsiva, 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 dalla lamotrigina.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 la lamotrigina per il trattamento di assenze epilettiche 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
Il trattamento con antidepressivi è associato ad un aumento del rischio di idee e comportamenti suicidi in bambini e adolescenti affetti da disturbi depressivi maggiori ed altri disturbi psichiatrici.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Lamotrigina Sandoz 5 mg compresse dispersibili contiene 50,56 mg di calcio carbonato sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Lamotrigina Sandoz 5 mg compresse dispersibili contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.
Lamotrigina Sandoz 25 mg compresse dispersibili contiene 9,725 mg di calcio carbonato sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Lamotrigina Sandoz 25 mg compresse dispersibilcontiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Lamotrigina Sandoz 50 mg compresse dispersibili contiene sorbitolo contiene 19,45 mg di calcio carbonato sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Lamotrigina Sandoz 50 mg compresse dispersibili contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Lamotrigina Sandoz 100 mg compresse dispersibili contiene sorbitolo contiene 38,90 mg di calcio carbonato sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Lamotrigina Sandoz 100 mg compresse dispersibili contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Lamotrigina Sandoz 200 mg compresse dispersibili contiene sorbitolo contiene 77,80 mg di calcio carbonato sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Lamotrigina Sandoz 200 mg compresse dispersibili contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo in adulti.

La UDP-glucuroniltranferasi 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 medicinali, ed è improbabile che vi siano interazioni tra la lamotrigina ed i medicinali 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 glucuronazione di lamotrigina

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

* Per la guida 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Interazioni che riguardano medicinali antiepilettici

Il valproato, inibendo la glucuronazione della 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 medicinali antiepilettici (come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbitale ed il primidone) inducendo gli enzimi epatici che metabolizzano i medicinali, inducono la glucuronazione della 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 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 glucuronazione 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 medicinali. Questi dati indicano che la lamotrigina non influenza la farmacocinetica di levetiracetam e che levetiracetam non influenza la farmacocinetica della 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Interazioni che riguardano altri medicinali 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_{max} 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.

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.

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 Cmax 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, 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 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 medicinali 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 C_{max} della lamotrigina in media del 52% e del 39%, rispettivamente. Le concentrazioni sieriche di lamotrigina sono

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 raccomandata nella titolazione, 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 della 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 medi di AUC e di C_{max} 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'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* del 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 medicinali

In uno studio su 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 glucuronazione. 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 10 volontari adulti sani, atazanavir/ritonavir (300mg/100mg) somministrati per 9 giorni hanno ridotto le AUC e di C_{max} plasmatiche di lamotrigina (dose singola 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 P).

Dati provenienti da una valutazione *in vitro* dimostrano che la lamotrigina, ma non il metabolia N(2)-glucuronide, è un inibitore dell'*Organic Transporter* 2 (OCT 2) a concentrazioni potenzialmente clinicamente rilevanti. Questi dati dimostrano che la lamotrigina è un inibitore *in vitro* di OCT 2 più potente della cimetidina, con valori di IC50 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, gabapentin 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 e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Rischi correlati a medicinali antiepilettici in generale

Si deve richiedere il parere di uno specialista nel caso di donne che siano 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.

Deve essere privilegiata la monoterapia ogni volta che sia possibile in quanto una politerapia antiepilettica può essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici impiegati in associazione.

Rischi correlati alla lamotrigina

Gravidanza

Numerosi dati su donne in gravidanza esposte alla lamotrigina in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza (più di 8700) non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, inclusa schisi orale. Studi nell'animale hanno mostrato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

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

La lamotrigina ha un lieve effetto inibitorio sulla diidrofolato reduttasi 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 la 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Poiché la risposta a tutti i medicinali impiegati nella terapia antiepilettica può essere soggetta a variazioni individuali, i pazienti che assumono Lamotrigina Sandoz per il trattamento dell'epilessia devono consultare il medico in merito alle implicazioni relative alle 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 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 Lamotrigina Sandoz ha su di loro.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati relativi all'epilessia ed al disturbo bipolare sono basati sui dati disponibili da studi clinici controllati e altre esperienze cliniche sono elencati nella tabella di seguito.
Le categorie di frequenza sono derivate da studi clinici controllati (epilessia in monoterapia (identificato con il simbolo[†]) e disturbo bipolare (identificato con il simbolo[§])). Quando, tra i dati degli studi clinici in epilessia e disturbo bipolare, le categorie di frequenza differiscono viene riportata la frequenza più cautelativa. Tuttavia quando non sono disponibili dati da studi clinici controllati, le categorie di frequenza sono state ottenute da altre esperienze cliniche.

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

Classificazione per Sistemi e Organi	**Evento avverso**	**Frequenza**
Patologie del sistema emolinfopoietico	anomalie ematologiche[1], incluse neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplastica, agranulocitosi, Linfoistiocitosi Emofagocitica (HLH).	Molto raro
	linfoadenopatia[1]	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	sindrome di ipersensibilità[2] (inclusi sintomi come febbre, linfoadenopatia, edema facciale, anomalie del sangue e del fegato, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza multiorgano).	Molto raro
	Ipogammaglobulinemia	Non nota

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi psichiatrici	aggressività, irritabilità confusione, allucinazioni, tic incubi	Comune Molto raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	cefalea[†§] sonnolenza[†§], vertigini[†§], tremore[†], insonnia[†], agitazione[§] atassia[†] nistagmo[†]	Molto comune Comune Non comune Raro
	instabilità, disturbi del movimento, peggioramento della malattia di Parkinson[3], effetti extrapiramidali, coreoatetosi[†], aumento nella frequenza delle crisi convulsive meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro Raro
Patologie dell'occhio	diplopia[†], visione offuscata[†] congiuntivite	Non comune Raro
Patologie gastrointestinali	nausea[†], vomito[†], diarrea[†], secchezza della bocca[§]	Comune
Patologie epatobiliari	insufficienza epatica, disfunzione epatica[4], incremento nei valori degli esami di funzione epatica	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea[5†§] sindrome di Stevens–Johnson[§] necrolisi epidermica tossica reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici reazione da fotosensibilità	Molto comune Raro Molto raro Molto raro Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia[§] reazioni lupus-simili	Comune Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza[†], dolore[§], dolore dorsale[§]	Comune

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

[1] Le anomalie ematologiche e la linfoadenopatia possono essere associate o meno ad una sindrome di ipersensibilità (vedere Disturbi del sistema immunitario).

[2] 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 Sandoz sospeso fino a quando non sia stato possibile stabilire un'eziologia alternativa.

[3] Questi effetti sono stati segnalati durante altre esperienze cliniche. È stato segnalato che la 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.

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

[5] Negli studi clinici negli adulti, si sono verificate eruzioni cutanee fino all'8-12% dei pazienti che assumevano lamotrigina e nel 5-6% dei pazienti che assumevano placebo. Le eruzioni cutanee hanno determinato la sospensione del trattamento con lamotrigina nel 2% dei pazienti. L'eruzione cutanea, che generalmente si presenta come maculopapulare, appare generalmente entro otto settimane dall'inizio del trattamento e si risolve con la sospensione di Lamotrigina Sandoz (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).

Vi sono state segnalazioni di riduzione della densità ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in trattamento a lungo termine con lamotrigina. Il meccanismo con il quale la lamotrigina influisce sul 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

È stata segnalata l'ingestione acuta di dosi superiori di 10-20 volte la dose terapeutica massima che ha incluso casi fatali. Il sovradosaggio ha dato luogo a sintomi comprendenti nistagmo, atassia, alterazione della coscienza, convulsioni da grande male e coma. In pazienti in sovradosaggio è stato anche osservato allargamento del QRS (ritardo nella conduzione intraventricolare). L'allargamento della durata del QRS a più di 100 msec può essere associata ad una più grave tossicità.

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 eseguiti come indicati clinicamente. 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 (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antiepilettici, codice ATC: N03AX09

Meccanismo d'azione

I risultati di studi farmacologici suggeriscono che la 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 della lamotrigina.

Al contrario, il meccanismo con il quale la 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 la più bassa dose 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 microgrammi/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 *responders* (riduzione della frequenza delle crisi >40%) sono stati randomizzati al placebo o alla continuazione della 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 alla lamotrigina a dosi tra 1 e 15 mg/kg/die fino a 72 settimane. Il profilo di sicurezza della 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 (>=50%) riportato più spesso nei bambini al di sotto dei 2 anni (26%) rispetto ai bambini più grandi (14%).

Efficacia clinica e sicurezza nella sindrome di Lennox-Gastaut

Non ci 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 della 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. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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**		
Criteri di inclusione	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 della 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 della lamotrigina sull'intervallo QT, in confronto al placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Biotrasformazione

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 medicinali antiepilettici e i dati disponibili suggeriscono che è improbabile la comparsa di interazioni tra lamotrigina ed i medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

Eliminazione

La *clearance* plasmatica apparente nei soggetti sani è di circa 30 ml/min. La *clearance* della 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 della lamotrigina è influenzata in maniera significativa dalla terapia concomitante. Quando è somministrata in associazione a medicinali che inducono la glucuronazione, come la carbamazepina e la 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

Popolazione pediatrica

La *clearance* adattata al peso corporeo, è maggiore nei bambini che negli adulti, con i valori più alti rilevati nei bambini di età inferiore ai 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 pediatrici 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 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 più grandi, sebbene

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 della 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.

Compromissione 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).

Compromissione 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 della 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 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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. 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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Compresse dispersibili da 5, 25, 50, 100 e 200 mg:
Calcio Carbonato Sorbitolo
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Amido di Mais
Talco
Aroma Ribes nero
Saccarina sodica
Sodio stearil fumarato
Silice colloidale anidra.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Compresse dispersibili da 5 mg: 1 anno
Compresse dispersibili da 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg: 2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Lamotrigina Sandoz compresse dispersibili
Blister da 28 compresse dispersibili da 5 mg.
Blister da 21 compresse dispersibili da 25 mg confezione starter per terapia aggiuntiva con valproato
Blister da 28 compresse dispersibili da 25 mg.
Blister da 42 compresse dispersibili da 25 mg confezione starter per monoterapia
Blister da 42 compresse dispersibili da 50 mg confezione starter per terapia aggiuntiva senza valproato
Blister da 56 compresse dispersibili da 50 mg.
Blister da 56 compresse dispersibili da 100 mg.
Blister da 56 compresse dispersibili a 200 mg.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni 1 - 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 036486013 - 5 mg compresse dispersibili- 28 compresse
AIC n. 036486025 - 25 mg compresse dispersibili- 28 compresse
AIC n. 036486037 - 50 mg compresse dispersibili- 56 compresse
AIC n. 036486049 - 100 mg compresse dispersibili- 56 compresse
AIC n. 036486052 - 200 mg compresse dispersibili- 56 compresse
AIC n. 036486064 - 25 mg compresse dispersibili- starter 21 compresse
AIC n. 036486076 - 25 mg compresse dispersibili- starter 42 compresse
AIC n. 036486088 - 50 mg compresse dispersibili- starter 42 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 luglio 2006
Data del rinnovo più recente: 15 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco