

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Amaless 5 mg compresse dispersibili
Amaless 25 mg compresse dispersibili
Amaless 50mg compresse dispersibili
Amaless 100 mg compresse dispersibili
Amaless 200 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile di Amaless 5 mg contiene 5 mg di lamotrigina.
Ogni compressa dispersibile di Amaless 25 mg contiene 25 mg di lamotrigina.
Ogni compressa dispersibile di Amaless 50 mg contiene 50 mg di lamotrigina.
Ogni compressa dispersibile di Amaless 100 mg contiene 100 mg di lamotrigina.
Ogni compressa dispersibile di Amaless 200 mg contiene 200 mg di lamotrigina.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Amaless 5 mg compresse dispersibili:

Compresse da bianche a biancastre, a forma di capsula, non rivestite, con impresso "H" su un lato e "81" sull'altro lato.

Amaless 25 mg compresse dispersibili:

Compresse da bianche a biancastre, arrotondate, di forma quadrata, non rivestite, con impresso "H" sul lato multifaccettato e "80" sul lato piatto.

Amaless 50 mg compresse dispersibili:

Compresse da bianche a biancastre, arrotondate, di forma quadrata, non rivestite, con impresso "H" sul lato multifaccettato e "79" sul lato piatto.

Amaless 100 mg compresse dispersibili:

Compresse da bianche a biancastre, arrotondate, di forma quadrata, non rivestite, con impresso "H" sul lato multifaccettato e "78" sul lato piatto

Amaless 200 mg compresse dispersibili:

Compresse da bianche a biancastre, arrotondate, di forma quadrata, non rivestite, con impresso "H" sul lato multifaccettato e "77" sul lato piatto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Adulti ed adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni

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

Bambini e adolescenti da 2 a 12 anni di età

- Trattamento aggiuntivo delle crisi parziali e delle crisi generalizzate, comprese le convulsioni 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 a 18 anni

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

Amaless non è indicata per il trattamento acuto degli episodi maniacali o depressivi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Ripresa della terapia dopo sospensione

Quando viene ripresa la terapia con Amaless in pazienti che per qualunque motivo l'avevano interrotta, il medico deve valutare la necessità di utilizzare una titolazione posologica a 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 e al superamento della posologia prevista dalla titolazione raccomandata per la lamotrigina (vedere paragrafo 4.4). Più ampio è l'intervallo di tempo dalla dose precedente, maggiormente va considerato l'utilizzo della titolazione posologica a 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 Amaless per raggiungere la dose di mantenimento deve seguire lo schema posologico appropriato.

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

Epilessia

Di seguito viene riportata la posologia raccomandata per la titolazione della dose e per la dose di mantenimento negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni (Tabella 1) e in bambini e 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 farmaci antiepilettici assunti in concomitanza o qualora altri farmaci, antiepilettici o meno, vengano aggiunti a regimi di trattamento contenenti lamotrigina, deve essere preso in considerazione l'effetto che ciò può avere sulla farmacocinetica della lamotrigina (vedere paragrafo 4.5).

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

<u>Schema posologico</u>	<u>Settimane 1+2</u>	<u>Settimane 3+4</u>	<u>Dose di mantenimento usuale</u>
<u>Monoterapia</u>	<u>25 mg/die (una volta al giorno)</u>	<u>50 mg/die (una volta al giorno)</u>	100-200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi) Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi

			<p>possono essere aumentate al massimo di 50-100 mg ogni una-due settimane fino al raggiungimento della risposta ottimale.</p> <p>In alcuni pazienti sono stati richiesti 500 mg/die per ottenere la risposta desiderata</p>
Terapia aggiuntiva 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)	<p>100 - 200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)</p> <p>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</p>
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:	50 mg/die (una volta al giorno)	100 mg/die (suddivisi in due dosi)	<p>200 - 400 mg/die (suddivisi in due dosi)</p> <p>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</p> <p>In alcuni pazienti sono stati richiesti 700 mg/die per ottenere la risposta desiderata</p>
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)	<p>100 - 200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi)</p> <p>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</p>
Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), deve essere seguito il regime di trattamento raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.			

Tabella 2: Bambini e 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 paragrafo 4.5):			
Questa posologia deve essere usata in associazione al 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/die 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/die 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 glucuronidazione 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/die

			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 il regime di trattamento raccomandato per lamotrigina in concomitanza con valproato.			
*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 della lamotrigina 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, la lamotrigina non deve essere somministrata.			

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 dell'intervallo raccomandato.

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

Bambini di età inferiore a 2 anni

Vi sono dati limitati sull'efficacia e la sicurezza della lamotrigina come terapia aggiuntiva delle crisi parziali in bambini di età da 1 mese a 2 anni (vedere paragrafo 4.4). Non vi sono dati in bambini al di sotto di 1 mese di età. Pertanto l'uso di Amaless non è raccomandato in bambini di età inferiore a 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 titolazione della dose e la dose di mantenimento raccomandate negli adulti di età pari o superiore a 18 anni. Il regime di transizione comporta l'incremento della dose di lamotrigina fino al livello di mantenimento da raggiungere nell'arco di sei settimane (vedere Tabella 3), raggiunto il quale, se è clinicamente indicato, gli 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 – regime di trattamento raccomandato per il raggiungimento della dose di stabilizzazione totale giornaliera di mantenimento nel trattamento del disturbo bipolare.

<u>Schema posologico</u>	<u>Settimana 1+2</u>	<u>Settimana 3+4</u>	<u>Settimana 5</u>	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):				
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

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	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

carbamazepina fenobarbitale primidone rifampicina lopinavir/ritonavir				
---	--	--	--	--

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 dose di stabilizzazione raggiunta con la titolazione di dose (200 mg/die; in due dosi suddivise) (range 100 - 400 mg/die)
---	---

Nei pazienti che assumono medicinali per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedere paragrafo 4.5), lo schema posologico raccomandato per lamotrigina è di mantenere inizialmente la dose corrente e aggiustare la terapia con lamotrigina in base alla risposta clinica.

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

Tabella 5: Adulti di età pari o superiore a 18 anni - aggiustamento della dose 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:

Regime terapeutico	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	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

rifampicina lopinavir/ritonavir				
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 aggiunti 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 Amaless in pazienti con disturbo bipolare.

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

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

L'uso di Amaless non è indicato in bambini al di sotto di 18 anni poiché uno studio randomizzato di "withdrawal" non ha dimostrato un'efficacia significativa e ha mostrato un aumento delle segnalazioni di suicidalità (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Raccomandazioni generali relative alla posologia di Amaless in speciali popolazioni di pazienti

Donne che assumono contraccettivi ormonali

L'uso di un'associazione di etinilestradiolo/levonorgestrel (30 microgrammi/150 microgrammi) aumenta la clearance della lamotrigina di circa due volte, dando luogo a 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-dipendenti. 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 con 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 senza trattamento ("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), per un periodo 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 ("settimana senza pillola"), il monitoraggio dei livelli sierici di lamotrigina deve essere effettuato durante la settimana 3 del trattamento attivo, ovvero dal giorno 15 al giorno 21 del ciclo di trattamento con la pillola. I campioni di sangue necessari a stabilire i livelli di lamotrigina dopo la sospensione permanente della pillola contraccettiva, non devono essere raccolti durante la prima settimana successiva alla sospensione della pillola.

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

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

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

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

Uso con atazanavir/ritonavir

Non sono necessari aggiustamenti della dose di titolazione della lamotrigina quando lamotrigina viene aggiunta alla terapia con atazanavir/ritonavir in corso.

In pazienti che già assumono dosi di mantenimento di lamotrigina e non assumono induttori della glucuronazione, può essere necessario aumentare la dose di lamotrigina se viene aggiunto atazanavir/ritonavir, o ridurla se atazanavir/ritonavir viene sospeso. Devono essere monitorati i livelli plasmatici di lamotrigina prima e durante le 2 settimane dopo l'inizio o la sospensione di atazanavir/ritonavir, per verificare se è necessario un aggiustamento della dose di lamotrigina (vedere paragrafo 4.5).

Uso con lopinavir/ritonavir

Non sono necessari aggiustamenti nello schema posologico della lamotrigina quando la lamotrigina viene aggiunta alla terapia con lopinavir/ritonavir in corso.

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 viene aggiunto lopinavir/ritonavir, o ridurla se lopinavir/ritonavir viene sospeso. Devono essere monitorati i livelli plasmatici di lamotrigina prima e durante le 2 settimane dopo l'inizio o la sospensione di lopinavir/ritonavir, per verificare se è necessario un 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 porre cautela quando si somministra Amaless a pazienti con insufficienza renale. Per pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, le dosi iniziali di lamotrigina si devono basare sui medicinali assunti in concomitanza dal paziente; dosi di mantenimento ridotte possono essere efficaci in pazienti con insufficienza renale significativa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Eruzione cutanea

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee, che si sono generalmente verificate entro le prime 8 settimane dopo l'inizio del trattamento con lamotrigina. La maggior parte delle eruzioni sono lievi ed autolimitanti, tuttavia sono state segnalate anche eruzioni gravi che hanno richiesto ospedalizzazione e interruzione della terapia con lamotrigina. Queste hanno incluso eruzioni potenzialmente pericolose per la vita quali la sindrome di Stevens - Johnson (SSJ), la necrolisi epidermica tossica (NET) 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 gravi eruzioni cutanee è di circa 1 ogni 500 pazienti affetti da epilessia. Circa la metà di questi casi sono stati segnalati come sindrome di Stevens-Johnson (1 su 1000). Negli studi clinici in pazienti con disturbo bipolare, l'incidenza di gravi eruzioni cutanee è di circa di 1 su 1000.

Il rischio di gravi eruzioni cutanee è maggiore nei bambini rispetto agli adulti. I dati disponibili di alcuni studi indicano che l'incidenza di eruzione cutanea associata a ospedalizzazione in bambini è compresa da 1 su 300 a 1 su 100.

Nei bambini la manifestazione iniziale di 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 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 a: 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 anamnesi.

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

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

Nella maggior parte dei casi la meningite asettica è stata reversibile con la sospensione del farmaco, ma si è ripresentata in un numero di casi con la ri-esposizione a lamotrigina. La ri-esposizione ha determinato un rapido ritorno dei sintomi che spesso sono stati più gravi. Lamotrigina non deve essere ripresa in pazienti che l'hanno interrotta a causa di meningite asettica associata a un precedente trattamento con lamotrigina.

Peggioramento clinico e rischio di suicidio

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

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

In pazienti con disturbo bipolare, che assumano o meno medicinali per il disturbo bipolare, inclusa lamotrigina, può comparire un peggioramento dei sintomi depressivi e/o la comparsa di propensione al suicidio. Pertanto i pazienti che ricevono la lamotrigina per il disturbo bipolare devono essere strettamente controllati per il peggioramento del quadro clinico (incluso lo sviluppo di nuovi sintomi) e la propensione 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 suicida 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 ideazioni/comportamenti suicidi, soprattutto se questi sintomi sono gravi, a 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 un'associazione 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 a 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 a eventi avversi dose-dipendenti. I pazienti devono essere monitorate a questo riguardo.

Nelle donne che non assumono in concomitanza farmaci induttori della glucuronazione della lamotrigina e che assumono un contraccettivo ormonale che prevede una settimana di sospensione del trattamento (ad esempio "settimana senza pillola"), si possono presentare gradualmente 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 a effetti avversi. Pertanto si deve prendere in considerazione, come trattamento di prima linea, l'uso di una contraccettiva che non preveda la settimana senza pillola (ad esempio, contraccettivi ormonali in modo continuo o metodi non-ormonali).

L'interazione tra altri contraccettivi orali o trattamenti ormonali sostitutivi e lamotrigina non sono stati studiati, sebbene essi possano influenzare in modo simile i parametri farmacocinetici di lamotrigina.

Effetti della lamotrigina sulla efficacia dei contraccettivi ormonali

Uno studio di interazione su 16 volontari sani ha mostrato che quando lamotrigina e un contraccettivo ormonale (associazione etinilestradiolo/levonorgestrel) sono cosomministrati, 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 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 la lamotrigina. Pertanto le pazienti devono essere avvertite di riferire immediatamente eventuali modificazioni del ciclo mestruale, quali perdite ematiche improvvise.

Diidrofolato riduttasi

Poiché la lamotrigina è un debole inibitore della diidrofolato riduttasi, 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 a un anno o intraeritrocitarie dei folati fino a 5 anni.

Insufficienza renale

In studi a 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 porre cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Pazienti che assumono altre preparazioni contenenti lamotrigina

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

Sviluppo nei bambini

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

Precauzioni relative all'epilessia

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

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

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

Le crisi miocloniche possono essere aggravate dalla lamotrigina.

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

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

Precauzioni relative al disturbo bipolare

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni

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

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione solo in adulti.

La UDP-glucuroniltransferasi è stata identificata quale enzima responsabile del metabolismo della lamotrigina. Non vi sono prove che la lamotrigina causi induzione o inibizione clinicamente significativa degli enzimi epatici ossidativi che metabolizzano i farmaci, ed è improbabile che vi siano interazioni tra la lamotrigina e i farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450. La lamotrigina può causare induzione del suo stesso metabolismo, ma l'effetto è modesto ed è improbabile che abbia conseguenze significative sul piano clinico.

Tabella 6: Effetti di altri medicinali sulla glucuronidazione di lamotrigina

Medicinali che inibiscono in modo significativo la 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	Oxcarbazepina
	Carbamazepina	Felbamato
	Fenobarbitale	Gabapentin

	Primidone	Levetiracetam
	Rifampicina	Pregabalin
	Lopinavir/Ritonavir	Topiramato
	associazione Ethinilestradiolo/Levonorgestrel **	Zonisamide
	Atazanavir/Ritonavir*	Litio
		Bupropione
		Olanzapina
		Aripiprazolo

* 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).

Interazioni che riguardano farmaci antiepilettici

Il valproato inibisce la glucuronazione della lamotrigina rallentandone il metabolismo e aumentandone l'emivita media di circa due volte. In pazienti che ricevono una terapia concomitante con valproato, deve essere utilizzato un regime terapeutico appropriato (vedere paragrafo 4.2).

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

Sono stati segnalati casi di effetti a carico del sistema nervoso centrale, compresi capogiro, 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 e 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 prospettico 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 in 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 un'analisi retrospettiva dei livelli plasmatici in pazienti che ricevevano lamotrigina con o senza gabapentin, gabapentin non ha mostrato di modificare la clearance apparente di lamotrigina.

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

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

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

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

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

Interazioni che riguardano altri farmaci psicoattivi

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

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

In uno studio su volontari sani adulti, 15 mg di olanzapina hanno ridotto i valori medi di AUC e di C_{max} di lamotrigina in media del 24% e del 20% rispettivamente. Non si ritiene che un effetto di tale entità possa essere, in genere, clinicamente rilevante. 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 trattati con un regime fisso di lamotrigina (100-400 mg/die), la somministrazione di aripiprazolo è stata aumentata da 10 mg/die a un target di 30 mg/die nell'arco di 7 giorni ed è continuata per altri 7 giorni. È stata osservata una riduzione media di circa il 10% di C_{max} e AUC della lamotrigina. Non si prevede che un effetto di questo aumento sia di importanza clinica.

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 farmaci metabolizzati in modo predominante dal CYP2D6.

Interazioni che riguardano contraccettivi ormonali

Effetto dei contraccettivi ormonali sulla farmacocinetica della lamotrigina

In uno studio su 16 volontari di sesso femminile, la somministrazione di un contraccettivo orale contenente 30 microgrammi etinilestradiolo/150 microgrammi levonorgestrel ha causato un aumento di circa due volte della clearance orale della lamotrigina, determinando una riduzione dei valori di AUC e di C_{max} della lamotrigina in media del 52% e del 39% rispettivamente. Le concentrazioni sieriche di lamotrigina sono aumentate durante la settimana di sospensione del contraccettivo (inclusa la "settimana senza pillola"), con concentrazioni pre-dose alla fine della settimana senza pillola, che erano, in media, circa due volte 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, la somministrazione allo stato stazionario di 300 mg di lamotrigina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di etinilestradiolo, componente del contraccettivo orale di associazione. 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). Gli effetti di lamotrigina a dosi diverse da 300 mg/die non sono stati studiati e non sono stati condotti studi con altre preparazioni a base di ormoni femminili.

Interazioni che riguardano altri farmaci

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

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

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

Dati provenienti da valutazioni *in vitro* hanno dimostrato che lamotrigina, ma non il metabolita N(2)-glucuronide è un inibitore del Trasportatore organico 2 (OCT 2) a concentrazioni potenzialmente rilevanti a livello clinico. Questi dati dimostrano che lamotrigina è un inibitore di OCT2 più potente *in vitro* della cimetidina, con valori di IC_{50} rispettivamente di 53,8 μ M e 186 μ M. La somministrazione concomitante di lamotrigina con medicinali escreti per via renale che sono substrati di OCT2 (ad es. metformina, gabapentin e vareniclina) possono causare aumenti plasmatici dei livelli di questi medicinali.

Il significato clinico di ciò non è stato definito chiaramente, tuttavia si deve osservare cautela nella somministrazione concomitante di questi medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Rischi correlati a farmaci antiepilettici in generale

Alle donne in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. La necessità di un trattamento antiepilettico deve essere riconsiderata nel caso la paziente stia pianificando una gravidanza. L'improvvisa interruzione della terapia antiepilettica nelle donne in trattamento per epilessia deve essere in ogni caso evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che possono avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro.

Quando possibile, si deve preferire la monoterapia poiché la terapia con farmaci antiepilettici multipli potrebbe essere associata ad un rischio superiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici associati.

Rischi correlati alla lamotrigina

Gravidanza

Una grande quantità di dati relativi a donne in gravidanza esposte alla monoterapia con lamotrigina durante il primo trimestre di gravidanza (più di 8700) non suggeriscono aumenti sostanziali del rischio di malformazioni congenite maggiori, inclusa **schisi orale**. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

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

La lamotrigina ha un lieve effetto inibitorio sull'acido diidrofolico riduttasi 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-dipendenti. 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-dipendenti.

Allattamento

È stato osservato che la lamotrigina passa nel latte materno in concentrazioni altamente variabili che causano livelli totali di lamotrigina negli infanti fino a circa il 50% di quelli della madre. Pertanto, in alcuni neonati allattati, le concentrazioni sieriche di lamotrigina possono raggiungere livelli ai quali possono verificarsi effetti farmacologici. In un gruppo limitato di neonati esposti non sono stati osservati effetti avversi.

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

Fertilità

Studi su animali 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 macchine

Poiché la risposta a tutti i farmaci impiegati nella terapia antiepilettica può essere soggetta a variazioni individuali, i pazienti che assumono lamotrigina per il trattamento dell'epilessia devono consultare il medico in merito alle implicazioni relative alla guida di veicoli e l'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 capogiri e diplopia. Pertanto i pazienti, prima di guidare veicoli e usare macchinari, devono osservare gli effetti che la terapia con lamotrigina ha su di loro.

4.8

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati per le indicazioni epilessia e disturbo bipolare si basano sui dati disponibili da studi clinici controllati e altre esperienze cliniche e sono elencati nella tabella sotto. Le categorie di frequenza sono derivate da studi clinici controllati (monoterapia nell'epilessia (identificata con †) e nel disturbo bipolare (identificato con §)). Laddove le categorie di frequenza differiscono tra i dati degli studi clinici sull'epilessia e sul disturbo bipolare viene mostrata la frequenza più conservativa. Tuttavia, laddove non sono disponibili dati provenienti da studi clinici, le categorie di frequenza sono state ottenute da altre esperienze cliniche.

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

Classe per organi e sistemi	Evento avverso	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anomalie ematologiche ¹ incluse neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia,	Molto raro

	anemia aplastica, agranulocitosi.	
	Linfadenopatia ¹	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	sindrome di ipersensibilità ² (inclusi sintomi come febbre, linfadenopatia, edema facciale, anomalie ematologiche ed epatiche, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza multiorgano).	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Aggressività, irritabilità	Comune
	confusione, allucinazioni, tic	Molto raro
	Incubi	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea §	Molto comune
	Sonnolenza ^{†§} , capogiri ^{†§} , tremore [†] , insonnia [†] agitazione [§]	Comune
	Atassia [†]	Non comune
	Nistagmo [†]	Raro
	Instabilità, disturbi della motilità, peggioramento della malattia di Parkinson ³ , effetti extrapiramidali, coreoatetosi [†] , aumento nella frequenza delle crisi convulsive	Molto raro
	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)	Raro
Patologie dell'occhio	Diplopia [†] , visione offuscata [†]	Non comune
	Congiuntivite	Raro
Patologie gastrointestinali	Nausea [†] , vomito [†] , diarrea [†] , bocca secca [§]	Comune
Patologie epatobiliari:	Insufficienza epatica, disfunzione epatica ⁴ , incremento nei valori degli esami di funzionalità epatica	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^{5†§}	Molto comune
	Sindrome di Stevens - Johnson [§]	Raro
	Necrolisi Epidermica Tossica Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia [§]	Comune
	Reazioni lupus-simili	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza [†] , dolore [§] , mal di schiena [§]	Comune

Descrizione di alcune reazioni avverse

¹Le anomalie ematologiche e la linfadenopatia possono essere associate o meno a una sindrome di ipersensibilità (vedere Disturbi del sistema immunitario).

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

³Questi effetti sono stati segnalati durante altre esperienze cliniche.

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

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

⁵Negli studi clinici negli adulti, si sono verificate eruzioni cutanee fino a 8-12% dei pazienti che assumevano lamotrigina e nel 5-6% dei pazienti che assumevano placebo. Le eruzioni cutanee hanno determinato l'interruzione del trattamento con lamotrigina nel 2% dei pazienti. L'eruzione cutanea, che normalmente si presenta come maculopapulare, appare generalmente entro otto settimane dall'inizio del trattamento e si risolve con la sospensione di lamotrigina (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate eruzioni cutanee gravi, potenzialmente pericolose per la vita, comprese la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell). Sebbene nella maggioranza dei pazienti queste reazioni regrediscono con la sospensione del trattamento con lamotrigina, in alcuni casi possono residuare cicatrici permanenti e vi sono stati rari casi associati a 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 a incrementi successivi raccomandata nella terapia con lamotrigina (vedere paragrafo 4.2);
- uso concomitante di valproato (vedere paragrafo 4.2).

Eruzione cutanea è stato anche segnalata come parte di una sindrome di ipersensibilità associata ad un quadro clinico variabile di sintomi sistemici (vedere Disturbi del sistema immunitario).

Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture nei pazienti in terapia a lungo termine con lamotrigina. Non è stato identificato il meccanismo mediante il quale lamotrigina influisce sul metabolismo osseo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

È stata segnalata ingestione acuta di dosi superiori di 10-20 volte rispetto alla 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. Nei pazienti in sovradosaggio è stato osservato anche ampliamento del QRS (ritardo nella conduzione intraventricolare). Una durata dell'ampliamento del QRS maggiore di 100 msec può essere associata a tossicità più grave.

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 attivo). La gestione successiva deve seguire le indicazioni cliniche. 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

Gruppo farmacoterapico: altri antiepilettici Codice ATC: N03A X09

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. Inibisce le 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 per valutare gli effetti sul sistema nervoso centrale, i risultati ottenuti usando dosi di 240 mg di lamotrigina somministrate a 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 e i movimenti oculari, aumentavano l'oscillazione del corpo e producevano effetti sedativi soggettivi.

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

Efficacia clinica e sicurezza in 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 ($\geq 50\%$) riportato più spesso in bambini al di sotto dei 2 anni (26%) rispetto ai bambini più grandi (14%).

Efficacia clinica e sicurezza nella sindrome di Lennox-Gastaut

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

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

L'efficacia della lamotrigina nella prevenzione di episodi di disturbo dell'umore in pazienti con disturbo bipolare di tipo I 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.

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, in pazienti trattati con lamotrigina il tempo al primo episodio depressivo era significativamente più lungo rispetto a 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.

Bambini (10-12 anni di età) e adolescenti (13-17 anni di età)

Uno studio randomizzato di "withdrawal", multicentrico, a gruppi paralleli, controllato con placebo, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lamotrigina a rilascio immediato come terapia di mantenimento per ritardare gli episodi di disturbo di umore in bambini e adolescenti maschi e femmine (di età 10-17 anni) con diagnosi di disturbo bipolare di tipo I in remissione o in miglioramento da un episodio bipolare durante il trattamento con lamotrigina in associazione con farmaci antipsicotici o stabilizzatori dell'umore usati in concomitanza. Il risultato dell'analisi di efficacia primaria (tempo all'insorgenza dell'evento bipolare – TOBE) non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,0717$), pertanto l'efficacia non è stata dimostrata. Inoltre, i risultati di sicurezza hanno mostrato un aumento dei comportamenti suicidari nei pazienti trattati con lamotrigina: 5% (4 pazienti) nel braccio della lamotrigina rispetto a 0 nel placebo (vedere paragrafo 4.2).

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 al 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 interindividuale nelle concentrazioni massime allo stato stazionario, ma le concentrazioni nel singolo individuo variano raramente.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

La *clearance* plasmatica apparente nei soggetti sani è di circa 30 ml/min. La *clearance* della lamotrigina è principalmente metabolica, con successiva eliminazione del metabolita glucuronoconiugato nelle urine. Meno del 10% è escreta immodificata 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 farmaci 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

Bambini

La *clearance*, adattata al peso corporeo, è maggiore nei bambini che negli adulti, con i valori più alti rilevati nei bambini di età inferiore 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 pediatriche di età da 2 a 26 mesi, con peso da 3 a 16 kg, la *clearance* era ridotta rispetto ai bambini più grandi con lo stesso peso corporeo, che ricevevano dosi orali per kg di peso corporeo simili a quelle dei bambini di età superiore ai 2 anni. L'emivita media è stata stimata pari a 23 ore nei bambini di età inferiore a 26

mesi in terapia con induttori enzimatici, 136 ore in caso di cosomministrazione 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 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 e 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 di giovani e 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 colloca nell'intervallo 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 a 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% (*intervallo* = 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 in concomitanza al paziente; dosi ridotte di mantenimento possono risultare efficaci per pazienti con significativa riduzione della funzione 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.

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 a un aumento del rischio di malformazioni congenite sia negli animali che nell'uomo.

La lamotrigina ha causato una inibizione dose-dipendente 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

Cellulosa microcristallina
Magnesio carbonato pesante
Polacrilina potassio
Sucralosio
Povidone (K30)
Magnesio stearato
Aroma di ribes nero [Maltodestrina, Aromi Artificiali, Triacetina, Alcool Benzilico, Acido Acetico e Color Caramello]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC/Aclar/Alluminio: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200 compresse.

Flacone in HDPE:

Amaless 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg: 30, 90, 100 e 200 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041087014 - "5 mg compresse dispersibili" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087026 - "5 mg compresse dispersibili" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087038 - "5 mg compresse dispersibili" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087040 - "5 mg compresse dispersibili" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087053 - "5 mg compresse dispersibili" 21 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087065 - "5 mg compresse dispersibili" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087077 - "5 mg compresse dispersibili" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087089 - "5 mg compresse dispersibili" 40 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087091 - "5 mg compresse dispersibili" 42 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087103 - "5 mg compresse dispersibili" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087115 - "5 mg compresse dispersibili" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087127 - "5 mg compresse dispersibili" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041087139 - "5 mg compresse dispersibili" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087141 - "5 mg compresse dispersibili" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087154 - "5 mg compresse dispersibili" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087166 - "5 mg compresse dispersibili" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087178 - "25 mg compresse dispersibili" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087180 - "25 mg compresse dispersibili" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087192 - "25 mg compresse dispersibili" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087204 - "25 mg compresse dispersibili" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087216 - "25 mg compresse dispersibili" 21 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087228 - "25 mg compresse dispersibili" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087230 - "25 mg compresse dispersibili" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087242 - "25 mg compresse dispersibili" 40 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087255 - "25 mg compresse dispersibili" 42 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087267 - "25 mg compresse dispersibili" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087279 - "25 mg compresse dispersibili" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087281 - "25 mg compresse dispersibili" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087293 - "25 mg compresse dispersibili" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087305 - "25 mg compresse dispersibili" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087317 - "25 mg compresse dispersibili" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087329 - "25 mg compresse dispersibili" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087331 - "25 mg compresse dispersibili" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087343 - "25 mg compresse dispersibili" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087356 - "25 mg compresse dispersibili" 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087368 - "25 mg compresse dispersibili" 200 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087370 - "50 mg compresse dispersibili" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087382 - "50 mg compresse dispersibili" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087394 - "50 mg compresse dispersibili" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087406 - "50 mg compresse dispersibili" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087418 - "50 mg compresse dispersibili" 21 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087420 - "50 mg compresse dispersibili" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087432 - "50 mg compresse dispersibili" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087444 - "50 mg compresse dispersibili" 40 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087457 - "50 mg compresse dispersibili" 42 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087469 - "50 mg compresse dispersibili" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087471 - "50 mg compresse dispersibili" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087483 - "50 mg compresse dispersibili" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087495 - "50 mg compresse dispersibili" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087507 - "50 mg compresse dispersibili" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087519 - "50 mg compresse dispersibili" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087521 - "50 mg compresse dispersibili" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087533 - "50 mg compresse dispersibili" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087545 - "50 mg compresse dispersibili" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087558 - "50 mg compresse dispersibili" 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087560 - "50 mg compresse dispersibili" 200 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087572 - "100 mg compresse dispersibili" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087584 - "100 mg compresse dispersibili" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087596 - "100 mg compresse dispersibili" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087608 - "100 mg compresse dispersibili" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087610 - "100 mg compresse dispersibili" 21 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087622 - "100 mg compresse dispersibili" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087634 - "100 mg compresse dispersibili" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087646 - "100 mg compresse dispersibili" 40 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087659 - "100 mg compresse dispersibili" 42 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087661 - "100 mg compresse dispersibili" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087673 - "100 mg compresse dispersibili" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087685 - "100 mg compresse dispersibili" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087697 - "100 mg compresse dispersibili" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087709 - "100 mg compresse dispersibili" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087711 - "100 mg compresse dispersibili" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041087723 - "100 mg compresse dispersibili" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087735 - "100 mg compresse dispersibili" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087747 - "100 mg compresse dispersibili" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087750 - "100 mg compresse dispersibili" 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087762 - "100 mg compresse dispersibili" 200 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087774 - "200 mg compresse dispersibili" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087786 - "200 mg compresse dispersibili" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087798 - "200 mg compresse dispersibili" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087800 - "200 mg compresse dispersibili" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087812 - "200 mg compresse dispersibili" 21 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087824 - "200 mg compresse dispersibili" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087836 - "200 mg compresse dispersibili" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087848 - "200 mg compresse dispersibili" 40 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087851 - "200 mg compresse dispersibili" 42 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087863 - "200 mg compresse dispersibili" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087875 - "200 mg compresse dispersibili" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087887 - "200 mg compresse dispersibili" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087899 - "200 mg compresse dispersibili" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087901 - "200 mg compresse dispersibili" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087913 - "200 mg compresse dispersibili" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087925 - "200 mg compresse dispersibili" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
AIC n. 041087937 - "200 mg compresse dispersibili" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087949 - "200 mg compresse dispersibili" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087952 - "200 mg compresse dispersibili" 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041087964 - "200 mg compresse dispersibili" 200 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/11/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO