

# Cipralex®

N06AB10

## Escitalopram

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Cipralex 5 mg compresse rivestite con film. Cipralex 10 mg compresse rivestite con film. Cipralex 15 mg compresse rivestite con film. Cipralex 20 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Cipralex 5 mg: ogni compressa contiene 5 mg di escitalopram (come ossalato). Cipralex 10 mg: ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram (come ossalato). Cipralex 15 mg: ogni compressa contiene 15 mg di escitalopram (come ossalato). Cipralex 20 mg: ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram (come ossalato). Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1 Lista degli eccipienti.

**3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse rivestite con film. Cipralex 5 mg: compressa rotonda, bianca, rivestita con film riportante "EK" su un lato della compressa. Cipralex 10 mg: compressa ovale, bianca, divisibile, rivestita con film riportante "EL" su un lato della compressa. Cipralex 15 mg: compressa ovale, bianca, divisibile, rivestita con film riportante "EM" su un lato della compressa. Cipralex 20 mg: compressa ovale, bianca, divisibile, rivestita con film riportante "EN" su un lato della compressa. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** • Trattamento di episodi depressivi maggiori. • Trattamento dei disturbi da attacchi di panico con o senza agorafobia. **4.2 Posologia e metodo di somministrazione.** La sicurezza di una dose giornaliera superiore a 20 mg non è stata dimostrata. Cipralex viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo. **Episodi depressivi maggiori.** La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno. Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 2-4 settimane. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta. **Disturbi da attacchi di panico con o senza agorafobia.** Per la prima settimana di trattamento la dose iniziale raccomandata è 5 mg/die per poi essere aumentata a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, sulla base della risposta individuale del paziente. La massima efficacia si raggiunge dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi.

**Anziani (> 65 anni).** Si raccomanda di iniziare il trattamento con metà della dose abituale, inoltre deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Bambini e adolescenti (< 18 anni).** Non è raccomandato l'uso, poiché sicurezza ed efficacia non sono state studiate in questa popolazione. **Ridotta funzionalità renale.** Non si ritiene necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con danno renale lieve o moderato. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale (CLcr minore di 30 ml/min) (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Ridotta funzionalità epatica.** La dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 5 mg al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Metabolizzatori lenti del CYP2C19.** Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti nei confronti di CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Interruzione del trattamento.** Quando si interrompe il trattamento con Cipralex le dosi devono essere ridotte in modo graduale nell'arco di una-due settimane per evitare possibili sintomi di astinenza (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

**4.3 Controindicazioni.** • Ipersensibilità ad escitalopram o verso gli eccipienti del prodotto. • Trattamento in concomitanza con inibitori non selettivi irreversibili delle monoamminoossidasi (MAO-inibitori) (vedere sezione 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione). **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti con età inferiore ai 18 anni non è raccomandato per mancanza di Studi. Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili all'intera classe terapeutica degli SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina). **Ansia paradossa.** Alcuni pazienti con disturbi da attacchi di panico possono riferire un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale reazione paradossa di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento. Si consiglia una dose iniziale bassa al fine di ridurre la probabilità di un effetto ansiogeno paradossale (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Convulsioni.** Il medicinale deve essere sospeso in qualunque paziente che manifesti convulsioni. Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile, ed in pazienti con epilessia controllata deve essere adottato un attento monitoraggio. Gli SSRI devono essere sospesi in caso di aumento della frequenza degli attacchi convulsivi. **Mania.** Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con una anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sempre sospesi in pazienti che stanno per entrare in una fase maniacale. **Diabete.** Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. In tal caso può essere necessario modificare la dose di insulina e/o ipoglicemico orale. **Suicidio.** L'esperienza clinica generale con gli SSRI evidenzia che il rischio di suicidio può aumentare durante le prime settimane di trattamento. Durante questo periodo i pazienti devono essere attentamente monitorati. **Iponatriemia.** Iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso degli SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Cautela è necessaria nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti cirrotici o pazienti trattati in concomitanza con farmaci noti per causare iponatriemia.

**Emorragia.** Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e purpura. Si consiglia particolare cautela in pazienti

ti che assumono SSRI in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare l'aggregazione piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico o antinfiammatori non steroidei (FANS)), ticlopidina e dipiridamolo come anche nei pazienti con precedenti patologie della coagulazione. **ECT (Terapia elettroconvulsiva).** I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e ECT sono molto limitati in letteratura, pertanto si consiglia cautela. **Inibitori selettivi reversibili della MAO-A.** La combinazione di escitalopram con MAO-A inibitori non è generalmente raccomandata a causa del rischio di insorgenza della sindrome serotoninergica (vedi sezione 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione). Trattamenti concomitanti con MAO-inibitori, non selettivi e irreversibili (vedi sezione 4.5 Interazione con altri medicinali o altre forme di interazione). **Sindrome serotoninergica.** Si consiglia cautela nell'utilizzare escitalopram in concomitanza con medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptano o altri triptani, tramadolo e triptofano. In rari casi è stata riportata la sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi, come agitazione, tremore, mioclono e ipertermia, possono indicare lo sviluppo di questa condizione. In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico. **Erba di St. John.** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) può risultare in una aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere sezione 4.4 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). **Sintomi da astinenza.** Quando si interrompe il trattamento con Cipralex, ridurre le dosi in modo graduale nell'arco di una, due settimane per evitare eventuali sintomi di astinenza (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Malattia coronarica cardiaca.** A causa della limitata esperienza clinica si raccomanda cautela in pazienti con malattia coronarica cardiaca (vedere sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza). **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Interazioni farmacodinamiche. ASSOCIAZIONI CONTROINDICATE. IMAO non selettivi.** Casi di gravi reazioni sono stati riportati in pazienti in trattamento con SSRI in cosomministrazione con inibitori non selettivi delle monoamminoossidasi (IMAO) ed in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con IMAO (vedere sezione 4.3. Controindicazioni). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere sezione 4.8. Effetti indesiderati). La somministrazione di escitalopram è controindicata in cosomministrazione con IMAO non selettivi. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile ed almeno un giorno dopo l'interruzione del trattamento con l'IMAO reversibile (RIMA), moclobemide. Prima di iniziare un trattamento con IMAO non selettivi devono passare almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram. **ASSOCIAZIONI NON RACCOMANDATE. Inibitori selettivi delle MAO-A reversibili (moclobemide).** A causa del rischio della sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e inibitori delle MAO-A non è raccomandata (vedi sezione 4.4). Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo raccomandato e potenziare il monitoraggio clinico. **Associazioni che richiedono cautela per l'uso. Selegilina.** In cosomministrazione con selegilina (inibitore MAO-B irreversibile) e richiesta cautela a causa del rischio di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state somministrate con citalopram racemo senza problemi. **Medicinali serotoninergici.** La cosomministrazione con farmaci ad azione serotoninergica (esempio tramadolo, o sumatriptan ed altri triptani) può causare sindrome serotoninergica. **Medicinali che abbassano la soglia convulsiva.** Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in cosomministrazione con medicinali che abbassano tale soglia. **Litio, triptofano.** Sono stati riportati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono somministrati insieme a litio o triptofano, pertanto l'uso concomitante di SSRI e di queste specialità medicinali chiede cautela. **Erba di St. John.** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) può risultare in una aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **Emorragia.** Si possono verificare disordini nella coagulazione in cosomministrazione con anticoagulanti orali. I pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o al termine della terapia con escitalopram (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **Alcol.** Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e l'alcol. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile. **Interazioni farmacocinetiche. Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram.** Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato da CYP2C19. CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo sebbene in quantità minore. Il metabolismo del maggiore metabolita S-DCT (escitalopram demetilato) sembra sia parzialmente catalizzato da CYP2D6. La cosomministrazione con specialità medicinali che inibiscono CYP2C19 può portare ad aumentate concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di tali specialità medicinali e.g. omeprazolo. Una riduzione del dosaggio di escitalopram potrebbe essere necessario. La cosomministrazione di citalopram nella forma racema con cimetidina (inibitore enzimatico generale di moderata potenza; ha portato ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche della forma racema (aumento < 45%). Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzare dosi di escitalopram al limite superiore del range di dosaggio quando in cosomministrazione con dosi elevate di cimetidina. Citalopram è stato dosato con un melodo non-stereoselettivo e pertanto l'entità dell'incremento dell'S-enantiomero farmacologicamente attivo non è nota. Quindi tali dati devono essere interpretati con cautela. **Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali.** Escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nel cosomministrare escitalopram con prodotti medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico più stretto, per esempio, fecainide, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni prodotti medicinali che agiscono a livello del SNC e che sono principalmente metabolizzate da CYP2D6 quali antidepressivi come desipramina, clomipramina, e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aiperidolo. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario. La cosomministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6. Studi *in vitro* hanno dimostrato che escitalopram può anche causare una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di specialità medicinali metabolizzate dal CYP2C19. **4.6 Gravidanza e allattamento. Gravidanza.** Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione al farmaco in gravidanza. In studi di tossicità ripro-

duttiva nel ratto effettuati con escitalopram, sono stati osservati effetti embrio-fetotossici ma nessun aumento dell'incidenza delle malformazioni (vedere sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il rischio sull'uomo non è noto. Citalopram non deve essere usato durante la gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo una attenta valutazione del rischio/beneficio.

**Allattamento.** Si prevede che escitalopram venga escreto nel latte. Non somministrare escitalopram a donne in corso di allattamento o interrompere l'allattamento.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulle funzioni intellettive o sulla performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono in generale influenzare tali funzioni. I pazienti devono essere avvertiti del rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare autoveicoli o manovrare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento, per poi diminuire d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento. Una brusca interruzione del trattamento con SSRI, dopo una prolungata somministrazione, può produrre in alcuni pazienti sintomi da astinenza; sebbene tali sintomi si possano verificare all'interruzione della terapia, i dati preclinici e clinici a disposizione non evidenziano che gli SSRI causino dipendenza. I sintomi da astinenza non sono stati sistematicamente valutati con escitalopram. Reazioni da astinenza si sono osservate con citalopram nella forma racema; capogiro, cefalea e nausea. La maggior parte di essi sono di media entità e autolimitanti. Le seguenti reazioni avverse sono avvenute più frequentemente con escitalopram che con placebo, in studi controllati in doppio cieco con placebo. Le frequenze elencate non sono corrette per il placebo.

Disturbi metabolici e nutrizionali	Comuni (>1/100, <1/10)	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comuni (>1/100, <1/10)	Diminuzione della libido, anorgasmia (femmine)
Disturbi del sistema nervoso centrale	Comuni (>1/100, <1/10) Non comuni (>1/1000, <1/100)	Insonnia, sonnolenza, capogiro Disturbi del sonno, disturbi del gusto
Disturbi dell'apparato respiratorio, toracico e mediastinico	Comuni (>1/100, <1/10)	Sinusiti, sbadigli
Disturbi gastrointestinali	Molto comuni (>1/10) Comuni (>1/100, <1/10)	Nausea Diarrea, stipsi
Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo	Comuni (>1/100, <1/10)	Aumento della sudorazione
Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella	Comuni (>1/100, <1/10)	Disturbi di eiaculazione, impotenza
Generali	Comuni (>1/100, <1/10)	Affaticamento, piresia

Le seguenti reazioni avverse riguardano l'intera classe terapeutica degli SSRI. **Disturbi cardiovascolari:** ipotensione posturale. **Disturbi del metabolismo e nutrizionali:** iponatremia, inappropriata secrezione di ADH. **Disturbi agli occhi:** Visione anormale. **Disturbi gastrointestinali:** Nausea, vomito, secchezza delle fauci, diarrea, anoressia. **Disturbi generali:** Insonnia, capogiro, affaticamento, sonnolenza, reazioni anafilattiche. **Disturbi epato-biliari:** Test di funzionalità epatica anormali. **Disturbi muscoloscheletrici:** Artralgia, mialgia. **Disturbi neurologici:** Convulsioni, tremori, disturbi del movimento, sindrome serotoninergica. **Disturbi psichiatrici:** Allucinazioni, mania, confusione, agitazione, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, irritabilità. **Disturbi renali e urinari:** Ritenzione urinaria. **Disturbi riproduttivi:** Galattorrea, disfunzioni sessuali che includono disturbi dell'eiaculazione, impotenza, anorgasmia. **Disturbi cutanei:** Rash, ecchimosi, prurito, angioedema, sudorazione. **4.9 Sovradosaggio. Tossicità.** I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati. Comunque è stato osservato che dosi di 190 mg di escitalopram sono state assunte senza che venisse riportato alcun sintomo grave. **Sintomi.** Sintomi di sovradosaggio con citalopram (racemo > 600 mg): capogiro, tremore, agitazione, sonnolenza, incoscienza, convulsioni, tachicardia, modifiche nell'ECG con variazioni ST-T, allungamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie, depressione respiratoria, vomito, rhabdmiolisi, acidosi metabolica, ipokalemia. Si può prevedere che il sovradosaggio con escitalopram porti a sintomi simili. **Trattamento.** Non esiste un antidoto specifico. È necessario mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Una lavanda gastrica dovrebbe essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale. Considerare l'utilizzo di carbone attivo. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali oltre alle normali misure di supporto sintomatiche. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antidepressivi, inibitori selettivi del reuptake della serotonina.** Codice ATC: N 06 AB 10. **Meccanismo d'azione.** Escitalopram è un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (5-HT). L'inibizione del reuptake di 5-HT è infatti l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram. Escitalopram non ha effetto, o in minima parte, su un numero di recettori inclusi 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, adrenoecettori  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ , recettori istaminergici H<sub>1</sub>, colinergici muscarinici, per benzodiazepine ed oppioidi. **Efficacia clinica.** Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto dei disturbi depressivi maggiori in 3 dei 4 studi controllati in doppio cieco con placebo a breve termine (8 settimane). Nello studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con escitalopram 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati al trattamento con escitalopram con lo stesso dosaggio o al placebo fino a 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo significativamente più lungo libero da ricadute durante le 36 settimane, rispetto a placebo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** L'assorbimento è quasi completo ed indipendente dall'assunzione di cibo (il Tempo medio per la massima concentrazione (mean T<sub>max</sub>) è di 4 ore dopo dosi multiple). Come con citalopram racemo, ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta sia di circa l'80%. **Distribuzione.** Il volume apparente di distribuzione (V<sub>d,β</sub>/F) dopo somministrazione orale è circa 12-26 L/kg. Il legame alle proteine pla-

smatiche è inferiore all'80% per escitalopram e per i suoi metaboliti principali. **Biotrasformazione.** Escitalopram è metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. A seguito di dosi multiple le concentrazioni medie dei demetil e didemetil metaboliti sono del 28-31% e <5% rispettivamente della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente da CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6. **Eliminazione.** La emivita di eliminazione (t<sub>1/2β</sub>) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl<sub>ora</sub>) di circa 0.6 L/min. I metaboliti principali hanno una emivita significativamente più lunga. Si prevede che escitalopram ed i suoi principali metaboliti vengano eliminati per entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escreta in forma di metaboliti nelle urine. La farmacocinetica è di tipo lineare. I livelli plasmatici allo steady state sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/L (Range 20 a 125 nmol/L) allo steady state vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg. **Pazienti anziani (> 65 anni).** Sembra che escitalopram venga eliminato più lentamente negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) negli anziani è di circa 50% più elevata rispetto ai giovani volontari sani (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Funzionalità epatica ridotta.** Escitalopram non è stato studiato in pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram nella forma racema è di circa due volte più lunga (83 vs 37 ore) e la concentrazione allo steady state il 60% più alta nei pazienti con una funzionalità epatica ridotta rispetto ai soggetti con una funzionalità normale. La farmacocinetica dei metaboliti non è stata studiata in questa popolazione. Citalopram è stato dosato con un metodo non-stereoselettivo e pertanto l'entità dell'incremento dell'S-enantiomero farmacologicamente attivo non è nota. Pertanto tali dati devono essere interpretati con cautela (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Funzionalità renale ridotta.** In citalopram nella forma racema è stata osservata una emivita più lunga ed un minor aumento dell'esposizione in pazienti con ridotta funzionalità renale (Cl<sub>Cr</sub> 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero essere elevate (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Polimorfismo.** È stato osservato che i metabolizzatori lenti, in riferimento al CYP2C19, hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più alta rispetto ai metabolizzatori veloci. Nessuna variazione significativa nell'esposizione è stata osservata nei metabolizzatori lenti nei confronti di CYP2D6 (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici, in quanto gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con Citalopram ed Escitalopram hanno mostrato un profilo simile. Pertanto tutte le informazioni su Citalopram possono essere estrapolate ad Escitalopram. In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato anche tossicità generale. La cardiotoxicità sembra correlata a concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni ematiche di picco ad *no-effect-level* erano in eccesso (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di Escitalopram era solo di 3/4 volte più alta rispetto a quello ottenuto con i dosaggi clinici. I valori AUC dell'S-enantiomero erano 6/7 volte più alti dell'esposizione raggiunta in clinica. I dati sono probabilmente correlati alla influenza esagerata sulle amine biogeniche, i.e. secondari agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, il meccanismo esatto della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano essere di qualche rilevanza clinica. In alcuni tessuti è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram e.g., polmone, fegato ed epididimo nei ratti. Questi reperti nel fegato e nell'epididimo sono stati ritrovati in seguito ad esposizioni simili a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi negli animali è stata osservata in associazione con molti farmaci cationici amfifili. Non è noto se questo fenomeno abbia un qualche rilevanza nell'uomo. Nello studio di tossicità sullo sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriotossici (riduzione del peso fetale e ritardi reversibili dell'ossificazione) per esposizioni, in termini di AUC, in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta in clinica. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Studi pre e post-natali hanno mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento per esposizioni in termini di AUC in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta in clinica. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Lista degli eccipienti. Nucleo della compressa:** Cellulosa microcristallina, Silice colloidale anidra, Talco, Sodio croscarmellosso, Magnesio stearato. **Rivestimento:** Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio biossido (E-171). **6.2 Incompatibilità.** Non applicabile. **6.3 Validità.** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Nessuna precauzione particolare per la conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blisters di PVC/PE/PVdC/Alluminio (trasparente), con astuccio esterno in cartone: 14, 28, 56, 98 – dose singola, blister perforato: 49x1, 100x1, 500x1 compresse (5, 10, 15, 20 mg). Blisters di PVC/PE/PVdC/Alluminio (bianco), con astuccio esterno in cartone: 14, 20, 28, 50, 100, 200 (5, 10, 15, 20 mg). Contenitore in polipropilene: 100 compresse per tutti i dosaggi (5, 10, 15, 20 mg) e 200 compresse per i dosaggi 5 e 10 mg. Non tutte le confezioni sono commercializzate. **6.6 Istruzioni per l'uso.** Nessuna. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** H. Lundbeck A/S – Otililavej 9 – Copenhagen – Valby – 2500 Danimarca. **Rappresentante per l'Italia:** Lundbeck Italia S.p.A. – Via G. Fara, 35 – 20124 Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 10 mg compresse rivestite con film. (Blister Tristar trasparente): 28 compresse A.I.C. n. 035767060/M. (Blister Tristar bianco): 28 compresse A.I.C. n. 035767250/M. 20 mg compresse rivestite con film. (Blister Tristar trasparente): 28 compresse A.I.C. n. 035767146/M. (Blister Tristar bianco): 28 compresse A.I.C. n. 035767375/M. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 4 agosto 2003. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DEL MINISTERO DELLA SALUTE.** 29 settembre 2004



# Lamictal®

N03AX09

# Lamotrigina



## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LAMICTAL 25 mg Compresse; LAMICTAL 50 mg Compresse; LAMICTAL 100 mg Compresse; LAMICTAL 200 mg Compresse; LAMICTAL 5 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 25 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 50 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 100 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 200 mg Compresse dispersibili.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LAMICTAL 25 mg Compresse; LAMICTAL 50 mg Compresse; LAMICTAL 100 mg Compresse; LAMICTAL 200 mg compresse. Una compressa contiene: **Principio attivo:** lamotrigina 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg. LAMICTAL 5 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 25 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 50 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 100 mg Compresse dispersibili; LAMICTAL 200 mg Compresse dispersibili. **Una compressa contiene: Principio attivo:** lamotrigina 5 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg. Per gli eccipienti, vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. Compresse dispersibili/masticabili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche.

**Epilessia (Adulti e ragazzi maggiori di 12 anni).** Monoterapia delle crisi parziali e delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie o secondariamente generalizzate e trattamento aggiuntivo delle crisi parziali e delle crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate, nei casi non sufficientemente controllati da altri farmaci antiepilettici. Quando è stato ottenuto il controllo dell'epilessia durante la terapia aggiuntiva, i farmaci antiepilettici somministrati in concomitanza possono essere sospesi ed i pazienti possono continuare il trattamento con LAMICTAL in monoterapia.

**Disturbi bipolari (Adulti da 18 anni di età in su).** Prevenzione degli episodi depressivi nella forma di disturbo bipolare caratterizzato da prevalenza della componente depressiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

**Somministrazione** Le compresse dispersibili possono essere ingerite intere con un po' d'acqua, masticate o disperse in una piccola quantità di acqua (sufficiente a coprire l'intera compressa). Se la dose di lamotrigina da fare assumere al paziente non fosse esattamente raggiungibile somministrando più compresse di concentrazione inferiore, allora la dose da somministrare va approssimata per difetto.

**Ripresa della terapia dopo sospensione** Il medico deve valutare la necessità di utilizzare la posologia ad incrementi successivi per raggiungere la dose di mantenimento quando viene ripresa la terapia con lamotrigina in pazienti che per qualunque motivo l'avevano interrotta, dal momento che il rischio di rash grave è associato alla somministrazione di elevate dosi iniziali ed al superamento della posologia ad incrementi successivi raccomandata per lamotrigina (vedere 4.4). Più ampio è l'intervallo di tempo dalla dose precedente, maggiormente va considerato l'utilizzo della posologia ad incrementi successivi per raggiungere la dose di mantenimento. Quando l'intervallo dall'interruzione della somministrazione di lamotrigina supera le cinque emivite (vedere 5.2), si deve utilizzare la posologia ad incrementi successivi di lamotrigina per raggiungere la dose di mantenimento secondo la tabella posologica appropriata. Si raccomanda che la somministrazione di lamotrigina non venga ripresa in pazienti che l'avevano interrotta a causa di rash associato ad un precedente trattamento con lamotrigina, a meno che il potenziale beneficio sia chiaramente superiore al rischio.

**EPILESSIA MONOTERAPIA NELL'EPILESSIA Adulti e ragazzi sopra i 12 anni.** In quei pazienti che assumono LAMICTAL in monoterapia la dose iniziale è di 25 mg una volta al giorno per le prime due settimane, seguiti da 50 mg una volta al giorno per le due settimane successive. In seguito la dose deve essere aumentata di 50-100 mg ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento di una risposta ottimale.

La dose di mantenimento, con cui si ottiene di solito la risposta ottimale, è compresa fra 100 e 200 mg al giorno somministrati in una o due dosi suddivise.

In alcuni pazienti è stato necessario somministrare LAMICTAL alla dose di 500 mg al giorno per raggiungere la risposta ottimale.

**Tabella 1: Posologia ad incrementi successivi di LAMICTAL raccomandata negli adulti (età superiore ai 12 anni) in monoterapia.**

	Prima e seconda settimana	Terza e quarta settimana	Dose di mantenimento
In monoterapia	25 mg 1 volta al giorno	50 mg 1 volta al giorno	100 - 200 mg 1 volta al giorno o eventualmente suddivisi in due dosi Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi giornaliere possono essere aumentate di 50-100 mg ogni 1-2 settimane

**A causa del rischio di effetti indesiderati a livello della cute e delle mucose la dose iniziale e le dosi seguenti ad incrementi successivi non devono essere superate (vedere anche 4.4).**

**TERAPIA AGGIUNTIVA NELL'EPILESSIA Adulti e ragazzi sopra i 12 anni** Nei pazienti che assumono valproato, con o senza altri farmaci antiepilettici, la dose iniziale di LAMICTAL è di 25 mg a giorni alterni per le prime due settimane, seguiti da 25 mg una volta al giorno per le due settimane successive. In seguito la dose giornaliera deve essere aumentata per un massimo di 25-50 mg ogni 1-2 settimane, fino al raggiungimento della risposta ottimale. La dose di mantenimento, con cui si ottiene di solito la risposta ottimale, è compresa fra 100 e 200 mg somministrati in una o due dosi giornaliere.

In quei pazienti che assumono farmaci antiepilettici che inducono gli enzimi (ad esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e primidone), con o senza altri farmaci antiepilettici (escluso valproato), la dose iniziale di LAMICTAL è di 50 mg una volta al giorno per le prime due settimane, seguiti da 100 mg al giorno, suddivisi in due somministrazioni, per le successive due settimane. In seguito la dose giornaliera deve essere aumentata per un massimo di 100 mg ogni 1-2 settimane, fino al raggiungimento della risposta ottimale. La dose di mantenimento, con cui si ottiene di solito la risposta ottimale, è compresa fra 200 e 400 mg al giorno, suddivisi in due somministrazioni.

In alcuni pazienti è stato necessario somministrare LAMICTAL alla dose di 700 mg al giorno per ottenere la risposta ottimale. Nei pazienti che assumono farmaci antiepilettici per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina (vedi "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione"), deve essere seguita la posologia ad incrementi successivi di lamotrigina raccomandata in concomitanza con valproato.

**Tabella 2: Posologia ad incrementi successivi di LAMICTAL raccomandata negli adulti (età superiore ai 12 anni) nella terapia in associazione**

	Prima e seconda settimana	Terza e quarta settimana	Dose abituale di mantenimento
con valproato	12,5 mg/die	25 mg	100 - 200 mg
con o senza altri farmaci antiepilettici	somministrati come 25 mg a giorni alterni	1 volta al giorno	1 volta al giorno oppure suddivisi in due dosi. Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi giornaliere possono essere aumentate di 25-50 mg ogni 1-2 settimane
con farmaci antiepilettici che inducono gli enzimi (*), con o senza altri farmaci antiepilettici (escluso valproato)	50 mg 1 volta al giorno	100 mg suddivisi in due dosi	200 - 400 mg suddivisi in due dosi. Per raggiungere la posologia di mantenimento, le dosi giornaliere possono essere aumentate di 100 mg ogni 1-2 settimane

(\*): ad esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e primidone

**NOTA:** Nei pazienti che assumono farmaci antiepilettici per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina, deve essere seguita la posologia ad incrementi successivi di lamotrigina raccomandata in concomitanza con valproato.

A causa del rischio di effetti indesiderati a livello della cute e delle mucose la dose iniziale e le dosi seguenti ad incrementi successivi non devono essere superate (vedere 4.4). **Bambini.** Non ci sono ancora informazioni sufficienti sull'uso di LAMICTAL in bambini d'età inferiore ai 12 anni. **Anziani.** Ci sono informazioni limitate sull'uso di LAMICTAL nei pazienti anziani. Fino a che ulteriori informazioni non saranno disponibili, l'uso di LAMICTAL in pazienti anziani non è raccomandato.

**Raccomandazioni generali per la somministrazione nell'epilessia** Se si eliminano farmaci antiepilettici assunti in concomitanza, per arrivare ad una monoterapia con lamotrigina, o altri farmaci antiepilettici vengono aggiunti ad un regime di trattamento contenente lamotrigina, si deve considerare l'effetto che ciò può avere sulla farmacocinetica della lamotrigina (vedere 4.5).

**DISTURBI BIPOLARI** A causa del rischio di effetti indesiderati a livello della cute e delle mucose, la dose iniziale e le dosi seguenti ad incrementi successivi non devono essere superate (vedere 4.4)

La lamotrigina è raccomandata per l'uso in pazienti con disturbi bipolari a rischio di episodi depressivi futuri. Per prevenire episodi depressivi si deve adottare il seguente regime posologico di transizione. Il regime posologico di transizione comporta l'incremento del dosaggio di lamotrigina fino al livello di mantenimento da raggiungere nell'arco di sei settimane (vedere tabella 3 di seguito), raggiunto il quale, se è clinicamente indicato, altri farmaci psicotropi e/o antiepilettici possono essere eliminati (vedere tabella 4).

La terapia aggiuntiva, se clinicamente indicato, deve essere presa in considerazione nella prevenzione di episodi maniacali, poiché l'efficacia della lamotrigina nel curare la forma maniacale non è stata definitivamente stabilita.

**Tabella 3: Posologia ad incrementi successivi di LAMICTAL raccomandata per il mantenimento della dose totale di stabilizzazione giornaliera negli adulti (età uguale o superiore a 18 anni) trattati per i disturbi bipolari.**

Regime posologico	Settimane 1-2	Settimane 3-4	Settimana 5	Dose di stabilizzazione da raggiungere (Settimana 6)*
a) Terapia aggiuntiva a farmaci privi di interazioni farmacocinetiche a livello clinico con lamotrigina, es. litio. OPPURE monoterapia con lamotrigina	25 mg 1 volta al giorno	50 mg oppure suddivisi in due dosi	100 mg oppure suddivisi in due dosi	200 mg Range 100-400 mg 1 volta al giorno oppure suddivisi in due dosi
b) Terapia aggiuntiva con inibitori degli enzimi es. valproato	12,5 mg 25 mg a giorni alterni	25 mg 1 volta al giorno	50 mg 1 volta al giorno oppure suddivisi in due dosi	100 mg Dose giornaliera massima di 200 mg 1 volta al giorno oppure suddivisi in due dosi
c) Terapia aggiuntiva con induttori degli enzimi, es. carbamazepina e fenobarbitale in pazienti che NON assumono valproato	50 mg 1 volta al giorno oppure suddivisi in due dosi	100 mg suddivisi in due dosi	200 mg suddivisi in due dosi	300 mg alla settimana 6, aumentando a 400 mg/die se necessario alla settimana 7 suddivisi in due dosi

NOTA: nei pazienti che assumono farmaci psicotropi per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina, deve essere seguita la posologia ad incrementi successivi di lamotrigina raccomandata in concomitanza con valproato

\*La dose di stabilizzazione da raggiungere varierà a seconda della risposta clinica.

**a) Terapia aggiuntiva a farmaci privi di interazioni farmacocinetiche a livello clinico con lamotrigina es. litio, OPPURE monoterapia con lamotrigina.** La dose iniziale di lamotrigina in pazienti che assumono in concomitanza farmaci privi di nota/teorica interazione farmacocinetica con lamotrigina o in monoterapia, è di 25 mg una volta al giorno per le prime due settimane, seguiti da 50 mg una volta al giorno (o suddivisi in due dosi) per le due settimane successive. La dose deve essere aumentata a 100 mg/die una volta al giorno (o suddivisi in due dosi) alla quinta settimana. La dose da raggiungere, con cui si ottiene di solito la risposta ottimale, è di 200 mg/die una volta al giorno o suddivisi in due somministrazioni. Comunque negli studi clinici è stata usata una dose di 100-400mg.

**b) Terapia aggiuntiva con inibitori enzimatici es. valproato.** In pazienti che assumono in concomitanza farmaci inibitori enzimatici come il valproato, la dose iniziale di lamotrigina è di 25 mg a giorni alterni per le prime due settimane, seguiti da 25 mg una volta al giorno per le successive due settimane. La dose deve essere aumentata a 50 mg una volta al giorno (o suddivisi in due dosi) alla quinta settimana. La dose da raggiungere, con cui si ottiene di solito la risposta ottimale, è di 100 mg/die una volta al giorno o suddivisi in due somministrazioni. Comunque la dose può essere aumentata fino ad una dose giornaliera massima di 200 mg una volta al giorno (o suddivisi in due somministrazioni), in base alla risposta clinica.

**c) Terapia aggiuntiva con induttori enzimatici es. carbamazepina e fenobarbitale in pazienti che NON assumono valproato.** In quei pazienti che assumono farmaci induttori enzimatici come carbamazepina o fenobarbitale e non prendono valproato, la dose iniziale di lamotrigina è di 50 mg una volta al giorno per le prime due settimane, seguiti da 100 mg/die suddivisi in due somministrazioni per le due settimane successive. La dose deve essere aumentata a 200 mg/die suddivisi in due somministrazioni alla quinta settimana. La dose può essere aumentata alla sesta settimana a 300 mg/die una volta al giorno (o suddivisi in due dosi), tuttavia la dose da raggiungere con cui si ottiene di solito la risposta ottimale, è di 400 mg/die suddivisi in due somministrazioni che possono essere somministrate a partire dalla settima settimana. Altri trattamenti psicotropi possono essere sospesi gradualmente, se indicato clinicamente. Se la dose di mantenimento giornaliera da raggiungere è stata ottenuta, la tabella di dosaggio sotto riportata può essere usata come guida per sospendere altri trattamenti con farmaci psicotropi (vedere tabella 4).

**Tabella 4: Posologia per il mantenimento della dose totale giornaliera di stabilizzazione a seguito di sospensione di farmaci psicotropi o anti-epilettici presi in concomitanza nei disturbi bipolari.**

Regime posologico	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3 in poi*
a) In seguito a sospensione farmaci psicotropi privi di interazioni farmacocinetiche a livello clinico con lamotrigina, es. litio	Mantenere la dose da raggiungere ottenuta tramite posologia ad incrementi successivi (200 mg/die); suddivisi in due dosi Range 100-400 mg		
b) In seguito a sospensione di inibitori degli enzimi, es. valproato	raddoppiare la dose di stabilizzazione, senza superare i 100 mg/settimana es. 1 dose di stabilizzazione da raggiungere di 100 mg/die sarà aumentata durante la settimana 1 a 200mg/die	Mantenere questa dose (200 mg/die) suddivisi in due dosi	
c) In seguito a sospensione di induttori degli enzimi, es. carbamazepina, in base alla dose iniziale	400 mg 300 mg 200 mg	300 mg 225 mg 150 mg	200 mg 150 mg 100 mg

NOTA: Nei pazienti che assumono farmaci psicotropi per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina, deve essere seguita la posologia ad incrementi successivi di lamotrigina raccomandata in concomitanza con valproato.

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

a) In seguito a sospensione della terapia aggiuntiva con farmaci psicotropi privi di interazioni farmacocinetiche a livello clinico con lamotrigina es. litio. La dose da raggiungere ottenuta tramite posologia ad incrementi successivi deve essere mantenuta durante tutto il periodo di sospensione dell'altro trattamento. b) In seguito a sospensione della terapia aggiuntiva con inibitori enzimatici, es. valproato. Il dosaggio di lamotrigina deve essere incrementato fino a raddoppiare l'originale livello di mantenimento e mantenuto tale una volta che il valproato sia stato interrotto. c) In seguito a sospensione della terapia aggiuntiva con induttori enzimatici, es. carbamazepina, in base alla dose di mantenimento iniziale. La dose di lamotrigina deve essere gradualmente ridotta in un periodo di tre settimane quando si sospende l'induttore enzimatico. **Aggiustamento della dose giornaliera di lamotrigina in pazienti con disturbi bipolari in seguito ad aggiunta di altri trattamenti.** Non esiste esperienza clinica relativa all'aggiustamento della dose giornaliera di lamotrigina in seguito ad aggiunta di altri trattamenti. Tuttavia, sulla base di studi di interazione farmacologica, si può raccomandare quanto segue (vedere sotto tabella 5):

**Tabella 5: Aggiustamento della dose giornaliera di lamotrigina in pazienti con disturbi bipolari in seguito ad aggiunta di altri farmaci.**

Regime posologico	Dose di stabilizzazione attuale di lamotrigina (mg/die)	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3 in poi
a) Aggiunta di farmaci psicotropi privi di interazioni farmacocinetiche a livello clinico con lamotrigina, es. litio	Mantenere la dose da raggiungere ottenuta tramite posologia ad incrementi successivi (200 mg/die) Range 100-400 mg			
b) Aggiunta di inibitori degli enzimi es. valproato, in base alla dose iniziale di lamotrigina	200 mg 300 mg 400 mg	100 mg 150 mg 200 mg	Mantenere questa dose (100 mg/die) Mantenere questa dose (150 mg/die) Mantenere questa dose (200 mg/die)	
c) Aggiunta di induttori degli enzimi, es. carbamazepina in pazienti che NON assumono valproato e in base alla dose iniziale di lamotrigina	200 mg 150 mg 100 mg	200 mg 150 mg 100 mg	300 mg 225 mg 150 mg	400 mg 300 mg 200 mg

NOTA: nei pazienti che assumono farmaci psicotropi per i quali non siano attualmente note le interazioni farmacocinetiche con lamotrigina, deve essere seguito l'aggiustamento della dose di lamotrigina raccomandata in concomitanza con valproato

**Interruzione della lamotrigina in pazienti con disturbi bipolari.** Negli studi clinici in confronto con il placebo, non si è verificato un aumento nell'incidenza, gravità o tipologia di eventi indesiderati successivamente a interruzione improvvisa di lamotrigina. Pertanto i pazienti possono sospendere l'assunzione di lamotrigina senza una riduzione progressiva della dose.

**Bambini (al di sotto dei 18 anni).** La sicurezza e l'efficacia della lamotrigina nei disturbi bipolari non è stata valutata in questo gruppo di età. Pertanto non esiste un dosaggio raccomandato. **CONFEZIONI STARTER Confezione starter per monoterapia da 42 compresse/comprese dispersibili da 25 mg. Confezione per il primo mese di terapia per pazienti sopra i 12 anni.** Quando assunto da solo nell'epilessia ed a litio nel disturbo bipolare, usare Lamictal come segue: Prime due settimane (Giorni 1 - 14): 1 compressa da 25 mg una volta al giorno. Terza e quarta settimana (Giorni 15 - 28): 2 compresse da 25 mg (due compresse in una unica somministrazione o una compressa due volte al giorno, secondo il giudizio del medico). **Nelle successive settimane:** le dosi giornaliere possono essere aumentate di 50-100 mg ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento di un dosaggio di mantenimento di 100-200 mg/die. **Confezione starter per terapia aggiuntiva a valproato da 21 compresse/comprese dispersibili da 25 mg. Confezione per il primo mese di terapia aggiuntiva a valproato per pazienti sopra i 12 anni** Quando associato a valproato assumere Lamictal come segue: Prime due settimane (Giorni 1 - 14): 1 compressa da 25 mg a giorni alterni. Terza e quarta settimana (Giorni 15 - 28): 1 compressa da 25 mg una volta al giorno. **Nelle successive settimane:** le dosi giornaliere possono essere aumentate di 25-50 mg ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento di un dosaggio di mantenimento di 100-200 mg/die. **Confezione starter per terapia aggiuntiva senza valproato da 42 compresse/comprese dispersibili da 50 mg. Confezione per il primo mese di terapia aggiuntiva escluso valproato per pazienti sopra i 12 anni** Quando associato ad altri antiepilettici (escluso valproato) nell'epilessia ed a carbamazepina nel disturbo bipolare, assumere Lamictal come segue: Prime due settimane (Giorni 1 - 14): 1 compressa da 50 mg una volta al giorno. Terza e quarta settimana (Giorni 15 - 28): 1 compressa da 50 mg due volte al giorno. **Nelle successive settimane:** le dosi giornaliere possono essere aumentate di 100 mg ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento di un dosaggio di mantenimento di 200-400 mg/die. **Bambini** Non ci sono ancora informazioni sufficienti sull'uso di LAMICTAL in bambini d'età inferiore ai 12 anni. **Anziani** Ci sono informazioni limitate sull'uso di LAMICTAL nei pazienti anziani. Fino a che ulteriori informazioni non saranno disponibili, l'uso di LAMICTAL in pazienti anziani non è raccomandato.

#### 4.3 Controindicazioni

Generalmente controindicato negli anziani. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La via di eliminazione principale della lamotrigina è il metabolismo epatico seguito dalla escrezione renale. Sino a quando non verranno eseguiti studi opportuni, l'uso di LAMICTAL è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento. Bambini di età inferiore ai 12 anni.

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

Le compresse contengono lattosio quindi non sono adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosmia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. Sono state riportate reazioni avverse cutanee, che si sono generalmente verificate entro le prime 8 settimane dall'inizio del trattamento con lamotrigina, anche se sono stati segnalati casi isolati di reazioni dopo un trattamento prolungato. La maggioranza degli effetti indesiderati a livello della cute sono di lieve entità e auto-limitanti, tuttavia si sono manifestate reazioni cutanee gravi, poten-

zialmente pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) (vedere 4.8), che hanno comportato ospedalizzazione ed interruzione del trattamento con LAMICTAL. Pertanto, devono essere immediatamente valutati tutti i pazienti che presentino qualsiasi manifestazione che interessi la cute o le mucose da sola o accompagnata da febbre superiore a 38°, mialgie, artralgie e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con lamotrigina. In pazienti adulti arruolati in studi clinici che impiegavano le raccomandazioni posologiche di LAMICTAL attualmente approvate, l'incidenza di rash cutanei gravi è di circa 1 ogni 500 pazienti epilettici. In circa la metà di questi casi la sindrome segnalata è quella di Stevens-Johnson (1 su 1000). In studi clinici in pazienti con disturbi bipolare l'incidenza di rash cutanei gravi è circa di 1 su 1000. Il rischio di rash cutanei gravi è maggiore nei bambini che negli adulti. I dati disponibili da alcuni studi indicano che l'incidenza di tali reazioni cutanee che richiedono l'ospedalizzazione in bambini va da 1 su 300 a 1 su 100. Nei bambini la presentazione iniziale di un rash può essere scambiata per un'infezione. Il medico curante deve prendere in considerazione la possibilità di una reazione avversa al farmaco in bambini che sviluppino sintomi di rash e febbre durante le prime 8 settimane di terapia. Inoltre il rischio complessivo di rash appare essere associato soprattutto con: – elevate dosi iniziali di lamotrigina che superino la posologia ad incrementi successivi raccomandata nella terapia con lamotrigina stessa (vedere 4.2); – uso concomitante di valproato, farmaco che aumenta di circa due volte l'emivita media della lamotrigina (vedere 4.2). Tutti i pazienti che manifestino rash devono essere prontamente valutati e la lamotrigina sospesa immediatamente a meno che il rash sia chiaramente non correlato al farmaco. Si raccomanda che la somministrazione di lamotrigina non venga ripresa in pazienti che l'avevano interrotta a causa di rash associato ad un precedente trattamento con lamotrigina, a meno che il potenziale beneficio sia chiaramente superiore al rischio. Il rash è stato anche segnalato come facente parte di una sindrome di ipersensibilità associata con un insieme variabile di segni/sintomi sistemici, quali febbre, linfadenopatia, edema facciale, alterazione dei parametri ematologici ed epatici (vedere 4.8). La sindrome si presenta entro un'ampia gamma di gravità clinica e può raramente portare a coagulazione intravascolare disseminata e ad insufficienza multiorganica. È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad es. febbre, linfadenopatia) si possono comunque verificare senza alcuna evidenza di reazione cutanea o delle mucose. Il paziente deve essere pertanto informato che una manifestazione che interessi la cute o le mucose, o altri segni di ipersensibilità, possono precedere una reazione grave e che tali manifestazioni devono quindi essere segnalate immediatamente dal paziente stesso. Se tali segni dovessero manifestarsi, il paziente deve essere immediatamente valutato sotto il profilo clinico e la lamotrigina sospesa fino a quando non sia possibile stabilire una eziologia alternativa. Durante le sperimentazioni cliniche su circa 4.000 pazienti trattati con farmaci antiepilettici, inclusa la lamotrigina, si sono verificati raramente decessi a seguito di aggravamento progressivo con stato epilettico, insufficienza multiorganica e coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il contributo della lamotrigina a questi eventi rimane da stabilire. In un caso non si esclude che il danno epatico sia stato l'evento scatenante. Si raccomanda quindi di monitorare attentamente i parametri epatici, renali e quelli della coagulazione nei pazienti che presentino in forma acuta un quadro clinico caratterizzato da qualsiasi combinazione di effetti collaterali quali eruzioni cutanee, febbre, sintomi di tipo influenzale, sonnolenza o un peggioramento del controllo delle convulsioni, soprattutto entro il primo mese dall'inizio della terapia con lamotrigina. Come per gli altri farmaci antiepilettici l'improvvisa sospensione di LAMICTAL può provocare crisi di rimbalzo. Ad esclusione dei casi in cui venga richiesta una immediata sospensione per cause di tollerabilità (ad esempio manifestazioni cutanee), la dose di LAMICTAL deve essere ridotta gradualmente nel giro di due settimane. Quando vengono sospesi i farmaci antiepilettici concomitanti, per somministrare LAMICTAL in monoterapia ovvero per aggiungere altri farmaci antiepilettici alla monoterapia con LAMICTAL, si deve considerare l'effetto che ciò può avere sulla farmacocinetica della lamotrigina (vedi interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). LAMICTAL è un debole inibitore della diidrofolato riduttasi, quindi c'è la possibilità di una interferenza con il metabolismo dei folati durante la terapia a lungo termine. Tuttavia trattamenti prolungati con lamotrigina non hanno evidenziato nell'uomo significativi cambiamenti della concentrazione di emoglobina, del volume eritrocitario medio e delle concentrazioni sieriche ed intraeritrocitarie dei folati (trattamenti fino ad un anno) o intraeritrocitarie dei folati (trattamenti fino 5 anni). In studi condotti per dose singola in soggetti con insufficienza renale allo stadio terminale, le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina non erano alterate in maniera significativa. Tuttavia, ci si deve attendere l'accumulo del metabolita glucuronide e, pertanto, si deve adottare cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza renale. LAMICTAL non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con qualsiasi preparazione contenente lamotrigina senza prima aver consultato il medico. **Epilessia** Come per altri antiepilettici l'improvvisa sospensione di lamotrigina può provocare crisi di rimbalzo. Ad esclusione dei casi in cui venga richiesta una immediata sospensione per cause di tollerabilità (ad esempio manifestazioni cutanee), la dose di lamotrigina deve essere ridotta gradualmente nel giro di due settimane. Sono segnalati in letteratura casi nei quali, anche in pazienti trattati con lamotrigina, crisi convulsive gravi, incluso lo stato epilettico, possono portare a raddomiosisi, insufficienza multiorganica e coagulazione intravascolare disseminata, talvolta con esito fatale. **Disturbi bipolari** La possibilità di tentativi di suicidio e insita nel disturbo bipolare ed un'attenta supervisione dei pazienti deve accompagnare la terapia farmacologica.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non ci sono prove che LAMICTAL causi induzione o inibizione, clinicamente significativa, degli enzimi epatici che metabolizzano i farmaci. La lamotrigina può causare induzione del suo stesso metabolismo, ma l'effetto è modesto e probabilmente non ha significative conseguenze cliniche. Sebbene siano state segnalate modifiche nella concentrazione plasmatica di altri farmaci antiepilettici, tuttavia studi controllati non hanno finora evidenziato effetti della lamotrigina sulla concentrazione plasmatica di farmaci antiepilettici concomitanti. Studi *in vitro* indicano che la lamotrigina non sposta gli altri farmaci antiepilettici dai siti di legame proteico. I farmaci antiepilettici che inducono gli enzimi epatici (come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbitale ed il primidone) accelerano il metabolismo della lamotrigina. In uno studio condotto su 12 donne volontarie, la lamotrigina non ha modificato le concentrazioni plasmatiche dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel a seguito della somministrazione di farmaci contraccettivi orali. Comunque, così come dopo l'inizio di una qualsiasi altra terapia cronica in pazienti che assumono contraccettivi orali, anche con LAMICTAL ogni modificazione del ciclo mestruale deve es-

sere segnalata al medico curante. In donne che assumevano lamotrigina, sono stati segnalati casi di diminuzione dei livelli di lamotrigina in seguito all'uso di contraccettivi orali e casi di aumento dei livelli di lamotrigina in seguito alla sospensione di contraccettivi orali. Il medico deve attuare un appropriato controllo clinico delle donne che iniziano o interrompono l'assunzione di contraccettivi orali durante la terapia con lamotrigina. Il valproato di sodio, che compete con la lamotrigina per gli enzimi epatici, rallenta il metabolismo della lamotrigina e ne aumenta l'emivita media di quasi due volte. Sono stati segnalati effetti indesiderati a carico del SNC tra cui vertigini, atassia, diplopia, visione offuscata e nausea nei pazienti che assumevano carbamazepina dopo somministrazione di lamotrigina. Questi eventi si risolvono di solito con la riduzione della dose di carbamazepina. La farmacocinetica del litio, dopo somministrazione due volte al giorno di 2 g di gluconato di litio anidro per sei giorni a 20 soggetti sani, non è stata alterata dalla somministrazione contemporanea di basse dosi di lamotrigina. Dosi orali multiple di bupropione non hanno avuto effetti statisticamente significativi sulla farmacocinetica di una singola dose di lamotrigina in 12 soggetti ed hanno comportato solo un leggero incremento della AUC della lamotrigina glucuronide.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

**Fertilità** Negli studi sulla riproduzione animale la somministrazione del LAMICTAL non ha compromesso la fertilità. Non vi sono dati circa gli effetti di LAMICTAL sulla fertilità umana. **Teratogenesi** La lamotrigina è un debole inibitore della diidrofolato riduttasi. Con la somministrazione di inibitori dei folati durante la gravidanza esiste il rischio teorico di malformazioni fetali. LAMICTAL non ha causato effetti teratogeni negli studi sulla riproduzione animale a dosi superiori a quelle terapeutiche nell'uomo. **Gravidanza** Dati di post-marketing provenienti da numerosi registri prospettici di gravidanza hanno documentato gli esiti delle gravidanze in oltre 1000 donne esposte a lamotrigina in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza. Tali dati non suggeriscono un aumento del rischio di rilevanti difetti alla nascita in confronto a quanto osservato nella popolazione generale. I dati relativi all'uso di lamotrigina in politerapia non sono sufficienti a stabilire se il rischio di malformazioni associato ad altri farmaci sia influenzato dall'uso concomitante di lamotrigina. Come per altri farmaci, la lamotrigina deve essere somministrata in gravidanza solo se i benefici attesi superino i potenziali rischi. Le modifiche fisiologiche durante la gravidanza possono influire sui livelli di lamotrigina e/o sull'effetto terapeutico. Sono stati riportati casi di diminuzione dei livelli di lamotrigina durante la gravidanza. Va assicurato un appropriato controllo clinico delle donne in gravidanza durante la terapia con lamotrigina. **Allattamento** Esistono informazioni limitate sull'uso di lamotrigina durante l'allattamento al seno. Dati preliminari indicano che la lamotrigina passa nel latte materno a concentrazioni pari in genere al 40-60% della concentrazione plasmatica. In un piccolo numero di neonati allattati al seno, la concentrazione sierica di lamotrigina ha raggiunto livelli ai quali possono comparire effetti farmacologici. LAMICTAL non deve essere somministrato durante l'allattamento a meno che, ad opinione del medico, i potenziali benefici dell'allattamento al seno superino ogni possibile rischio per il bambino.

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

I farmaci antiepilettici, specie in caso di politerapia, possono rallentare i riflessi. Occorre avvisare di ciò i pazienti che compiono operazioni che richiedono una piena attenzione. Negli studi clinici condotti con lamotrigina sono stati riscontrati effetti indesiderati di tipo neurologico come vertigini e diplopia. Poiché la risposta a tutti i farmaci impiegati nella terapia antiepilettica può essere soggetta a variazioni individuali, i pazienti devono consultare il medico in merito alla possibilità di guidare in relazione alla loro forma di epilessia.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Gli effetti indesiderati sono stati suddivisi nelle sezioni relative all'epilessia ed ai disturbi bipolari sulla base dei dati attualmente disponibili. Tuttavia, entrambe le sezioni devono essere consultate quando si prende in considerazione il profilo globale di sicurezza della lamotrigina.** Per la classificazione degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100), rari (>1/10000, <1/10000), molto rari (<1/10000). **EPILESSIA** **Disturbi dermatologici e dei tessuti sottocutanei.** Durante gli studi clinici in monoterapia – molto comuni: rash cutanei. Durante altre esperienze cliniche – molto comuni: rash cutanei, – rari: sindrome di Stevens-Johnson, – molto rari: necrolisi epidermica tossica. In studi clinici condotti in doppio cieco, in cui la lamotrigina è stata somministrata contemporaneamente ad altri farmaci antiepilettici, i rash cutanei si sono verificati in circa il 10% dei pazienti che assumevano lamotrigina e in 5% dei pazienti che assumevano placebo. I rash cutanei hanno determinato l'interruzione del trattamento con lamotrigina nel 2% dei pazienti. Il rash, che normalmente si presenta come maculopapulare, appare generalmente entro 8 settimane dall'inizio del trattamento, anche se sono stati segnalati casi isolati di reazioni dopo un trattamento prolungato, e si risolve con la sospensione della lamotrigina (vedere 4.4). Sono stati segnalati raramente rash cutanei gravi, potenzialmente pericolosi per la vita, inclusi angioedema, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell). Sebbene la maggioranza dei pazienti si ristabilisca con la sospensione della terapia, in alcuni si possono manifestare cicatrici permanenti e vi sono stati rari casi associati ad esito fatale (vedere 4.4). Il rischio complessivo di rash appare associato soprattutto con: – elevate dosi iniziali di lamotrigina che superino la posologia ad incrementi successivi raccomandata nella terapia con lamotrigina stessa (vedere 4.2); – uso concomitante di valproato, farmaco che aumenta di circa due volte l'emivita media della lamotrigina (vedere 4.2). Il rash è stato anche segnalato come parte di una sindrome di ipersensibilità associata ad un insieme variabile di segni/sintomi sistemici (vedere disturbi del sistema immunitario). **Disturbi ematologici e del sistema linfatico** – molto rari: anomalie ematologiche, incluse: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplastica, agranulocitosi. Le anomalie ematologiche possono essere associate o meno con la sindrome di ipersensibilità (vedere disturbi del sistema immunitario). **Disturbi del sistema immunitario** – molto rari: sindrome di ipersensibilità (inclusi segni/sintomi come: febbre, linfadenopatia, edema facciale, anomalie ematologiche ed epatiche, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza multiorganica). Il rash è stato anche segnalato come facente parte di una sindrome di ipersensibilità associata con un insieme variabile di segni/sintomi sistemici, quali febbre, linfadenopatia, edema facciale, alterazione dei parametri ematologici ed epatici. Durante le sperimentazioni cliniche su circa 4.000 pazienti trattati con farmaci antiepilettici, inclusa la lamotrigina, si sono verificati raramente decessi a seguito di aggravamento progressivo con stato epilettico, insufficienza multiorganica e coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il contributo della lamotrigina a questi eventi rimane da stabilire. In un caso non si esclude che il danno epatico sia stato l'evento scatenante. Si raccomanda quindi di monitorare attentamen-

te i parametri epatici, renali e quelli della coagulazione nei pazienti che presentano in forma acuta un quadro clinico caratterizzato da qualsiasi combinazione di effetti collaterali quali eruzioni cutanee, febbre, sintomi di tipo influenzale, sonnolenza o un peggioramento del controllo delle convulsioni. Soprattutto entro il primo mese dall'inizio della terapia con lamotrigina. È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità (ad es. febbre, linfadenopatia) si possono comunque verificare senza alcuna evidenza di reazione cutanea o delle mucose. Il paziente deve essere pertanto informato che una manifestazione che interessi la cute o le mucose, o altri segni di ipersensibilità, possono precedere una reazione grave e che tali manifestazioni devono quindi essere segnalate immediatamente dal paziente stesso. Se tali segni/sintomi dovessero manifestarsi, il paziente deve essere immediatamente valutato sotto il profilo clinico e la lamotrigina sospesa fino a quando non sia possibile stabilire una eziologia alternativa. **Disturbi psichiatrici** – comuni: irritabilità – non comuni: aggressività – molto rari: tic, allucinazioni, confusione. **Disturbi del sistema nervoso** Durante gli studi clinici in monoterapia: – molto comuni: cefalea – comuni: sonnolenza, insonnia, vertigini, tremore – non comuni: atassia. Durante altre esperienze cliniche: – molto comuni: cefalea, vertigini – comuni: nistagmo, tremore, atassia, sonnolenza, insonnia – molto rari: agitazione, instabilità, disturbi della motilità, peggioramento della malattia di Parkinson, effetti extrapiramidali, coreoatetosi, aumento nella frequenza di convulsioni. È stato riportato che LAMICTAL può peggiorare i sintomi parkinsoniani in pazienti con preesistente malattia di Parkinson e casi isolati di effetti extrapiramidali e di coreoatetosi in pazienti senza questa patologia di base. **Disturbi oculari** – molto comuni: diplopia e visione offuscata – rari: congiuntivite. **Disturbi gastrointestinali** Durante gli studi clinici in monoterapia: – comuni: nausea. Durante altre esperienze cliniche: – comuni: disturbi gastrointestinali (inclusi vomito e diarrea). **Disturbi epatobiliari** – molto rari: incremento nei valori dei test di funzionalità epatica, disfunzione epatica, insufficienza epatica. La disfunzione epatica generalmente compare in associazione con le reazioni di ipersensibilità, ma sono stati segnalati casi isolati senza segni evidenti di ipersensibilità. **Disturbi muscolo scheletrici e del tessuto connettivo** – molto rari: reazioni Lupus-simili. **Disturbi generali e relativi al sito di somministrazione** – comuni: stanchezza. **DISTURBI BIPOLARI** Gli effetti indesiderati sotto riportati devono essere considerati insieme a quelli visti nell'epilessia per un profilo globale di sicurezza della lamotrigina. **Disturbi della cute e dei tessuti sottocutanei** Durante gli studi clinici sui disturbi bipolari: – molto comuni: rash cutanei – rari: sindrome di Stevens-Johnson. Se si considerano tutti gli studi (controllati e non controllati) condotti con lamotrigina sui disturbi bipolari, i rash cutanei si sono verificati nel 14% dei pazienti trattati con lamotrigina. Invece negli studi clinici controllati in pazienti con disturbi bipolari, i rash cutanei si sono verificati nel 9% dei pazienti che assumevano lamotrigina e nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. **Disturbi del sistema nervoso** Durante gli studi clinici sui disturbi bipolari: – molto comuni: cefalea – comuni: agitazione, sonnolenza, vertigini. **Disturbi muscolo scheletrici e del tessuto connettivo**. Durante gli studi clinici sui disturbi bipolari – comuni: artralgia. **Disturbi generali e relativi al sito di somministrazione**. Durante gli studi clinici sui disturbi bipolari – comuni: dolore, mal di schiena.

#### 4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni E stata riportata l'ingestione acuta di dosi in eccesso di 10-20 volte la dose terapeutica massima. Il sovradosaggio ha dato luogo a sintomi comprendenti nistagmo, atassia, alterazione della coscienza e coma. **Trattamento** In caso di sovradosaggio il paziente deve essere ospedalizzato e sottoposto ad appropriata terapia di sostegno; può essere indicata la lavanda gastrica.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria Farmacoterapeutica:** Antiepilettici. **Codice ATC:** N03AX09 **Meccanismo d'azione** I risultati di studi farmacologici suggeriscono che la lamotrigina è un bloccante uso-dipendente dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Produce un blocco uso e voltaggio-dipendente del firing ripetuto e sostenuto in culture di neuroni ed inibisce il rilascio patologico di glutammato (l'aminoacido che svolge un ruolo chiave nella genesi delle crisi epilettiche), così come inibisce le scariche di potenziali d'azione evocate dal glutammato stesso. **Farmacodinamica** Negli studi effettuati su volontari sani per valutare gli effetti indesiderati dei farmaci sul Sistema Nervoso Centrale, i risultati ottenuti usando dosi di 240 mg di lamotrigina non differivano da quelli ottenuti con 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. Il tempo per raggiungere la concentrazione massima è leggermente ritardato dopo il cibo, ma l'estensione dell'assorbimento non viene influenzata. La farmacocinetica è lineare fino a 450 mg, la più alta dose singola testata. Esiste una considerevole variabilità interindividuale nelle concentrazioni massime allo stato stazionario, ma le concentrazioni nel singolo individuo variano molto poco. **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 litri/kg. **Metabolismo** Gli enzimi responsabili del metabolismo della lamotrigina sono stati identificati nelle UDP-glucuronil transferasi. La lamotrigina induce il proprio metabolismo, per una quota modesta dipendente dalla dose. Tuttavia non vi sono evidenze che la lamotrigina influenzi la farmacocinetica di altri farmaci antiepilettici ed i dati suggeriscono che sono improbabili interazioni tra la lamotrigina ed i farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450. **Eliminazione** La clearance media allo stato stazionario negli adulti sani è 39±14 ml/min. La clearance della lamotrigina è principalmente metabolica, con successiva eliminazione del metabolita glucuronide-coniugato nelle urine. Meno del 10% è escreto immodificato nelle urine. Solo il 2% circa del metabolita farmaco-correlato è escreto nelle feci. La clearance e l'emivita sono indipendenti dalla dose. L'emivita di eliminazione media negli adulti sani è da 24 a 35 ore. In uno studio con soggetti con sindrome di Gilbert, la clearance apparente media era ridotta fino al 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 gli enzimi, come la carbamazepina e la fenitoina, l'emivita media è ridotta approssimativamente a 14 ore, mentre quando è associata al solo valproato di sodio l'emivita è aumentata fino ad un valore medio di circa 70 ore (vedere 4.2). **Studi clinici Efficacia clinica nella prevenzione di episodi depressivi in pazienti con disturbi bipolari.** Due studi pilota hanno dimostrato l'efficacia nella prevenzione degli episodi depressivi in pazienti con disturbi bipolari di tipo I. Lo studio clinico SCAB2003 era uno studio multicentrico, doppio cieco, double-dummy, di confronto con placebo e litio, randomizzato che valutava una dose fissa nella prevenzione a lungo termine della recidiva e della ricorrenza della depressione e/o mania in pazienti con disturbi bipolari di tipo I che avevano avuto recentemente, o sovrano al momento

di un episodio depressivo maggiore. I pazienti, una volta stabilizzati usando lamotrigina in monoterapia o lamotrigina più farmaci psicotropi, erano inclusi a random in uno dei seguenti cinque gruppi di trattamento: lamotrigina (50, 200, 400 mg/die), litio (livelli sierici 0,8-1,1 mEq/l) o placebo per un massimo di 76 settimane (18 mesi). I regimi posologici di trattamento erano mantenuti fino a che la comparsa di un episodio di disturbo dell'umore (depressivo o maniacale) rendeva necessario intervenire con farmacoterapia aggiuntiva o terapia elettroconvulsivante (ECT). L'endpoint primario era "Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)", dove gli interventi erano farmacoterapia aggiuntiva o ECT. Tale endpoint è stato analizzato usando tre metodi di valutazione dei dati da pazienti che erano usciti dallo studio prima di qualsiasi intervento. I valori di p per tali analisi avevano un range da 0,003 a 0,029. A seguito delle analisi che valutavano il tempo di comparsa del primo episodio depressivo e il tempo di comparsa del primo episodio maniacale/ipomaniacale o misto, i pazienti trattati con lamotrigina raggiungevano tempi al primo episodio depressivo più lunghi di quelli dei pazienti trattati con placebo (p = 0,047), e la differenza tra i trattamenti rispetto al tempo di comparsa degli episodi maniacali/ipomaniacali o misti non era statisticamente significativa. Lo studio clinico SCAB2006 era uno studio multicentrico, doppio cieco, double-dummy, di confronto con placebo e litio, randomizzato che valutava una dose flessibile di lamotrigina nella prevenzione a lungo termine della recidiva e della ricorrenza della mania e/o depressione in pazienti con disturbi bipolari di tipo I che avevano avuto recentemente, o sovrano al momento di un episodio maniacale o ipomaniacale. I pazienti, una volta stabilizzati usando lamotrigina in monoterapia o lamotrigina più farmaci psicotropi, erano inclusi a random in uno dei seguenti tre gruppi di trattamento: lamotrigina (100-400 mg/die), litio (livelli sierici 0,8-1,1 mEq/l) o placebo per un massimo di 76 settimane (18 mesi). I regimi posologici di trattamento erano mantenuti fino a che la comparsa di un episodio di disturbo dell'umore (depressivo o maniacale) rendeva necessario intervenire con farmacoterapia aggiuntiva o terapia elettroconvulsivante (ECT). L'endpoint primario era "Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)", dove gli interventi erano farmacoterapia aggiuntiva o ECT. Tale endpoint è stato analizzato usando tre metodi di valutazione dei dati da pazienti che erano usciti dallo studio prima di qualsiasi intervento. I valori di p per tali analisi avevano un range da 0,018 a 0,030. A seguito delle analisi che valutavano il tempo di comparsa del primo episodio depressivo e il tempo di comparsa del primo episodio maniacale/ipomaniacale o misto, i pazienti trattati con lamotrigina raggiungevano tempi al primo episodio depressivo più lunghi di quelli dei pazienti trattati con placebo (p = 0,015), e la differenza tra i trattamenti rispetto al tempo di comparsa degli episodi maniacali/ipomaniacali o misti non era statisticamente significativa. Negli studi clinici, la tendenza ad indurre destabilizzazione, mania o ipomania nel corso del trattamento con lamotrigina non era significativamente differente dal placebo.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

**Mutagenesi** I risultati di un ampio numero di test di mutagenesi indicano che LAMICTAL non presenta un rischio genetico per l'uomo. **Cancerogenesi** LAMICTAL non è stato cancerogeno negli studi a lungo termine nel ratto e nel topo.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

LAMICTAL Compresse Lattosio; Cellulosa microcristallina; Sodio amido glicolato; Povidone; Ossido di ferro giallo (E172); Magnesio stearato. **LAMICTAL Compresse dispersibili** Carbonato di calcio; Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione; Silicato di magnesio e alluminio; Sodio amido glicolato; Povidone; Saccharina sodica; Aroma di ribes nero; Magnesio stearato.

#### 6.2 Incompatibilità

Non note.

#### 6.3 Periodo di validità

Compresse: 3 anni. Compresse dispersibili: 3 anni

#### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Compresse: conservare in luogo asciutto. Compresse dispersibili: Conservare in luogo asciutto e al riparo dalla luce

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

LAMICTAL Compresse: Blister opaco da 30 compresse da 25 mg, Blister opaco da 30 compresse da 50 mg, Blister opaco da 30 compresse da 100 mg, Blister opaco da 30 compresse da 200 mg, Blister opaco da 21 compresse da 25 mg – confezione STARTER per terapia aggiuntiva con valproato. Blister opaco da 42 compresse da 25 mg – confezione STARTER per monoterapia. Blister opaco da 42 compresse da 50 mg – confezione STARTER per terapia aggiuntiva senza valproato. LAMICTAL Compresse dispersibili: Blister opaco da 28 compresse dispersibili da 5 mg, Blister opaco da 28 compresse dispersibili da 25 mg, Blister opaco da 56 compresse dispersibili da 50 mg, Blister opaco da 56 compresse dispersibili da 100 mg, Blister opaco da 56 compresse dispersibili da 200 mg, Blister opaco da 21 compresse dispersibili da 25 mg – confezione STARTER per terapia aggiuntiva con valproato. Blister opaco da 42 compresse dispersibili da 25 mg – confezione STARTER per monoterapia. Blister opaco da 42 compresse dispersibili da 50 mg – confezione STARTER per terapia aggiuntiva senza valproato

#### 6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non necessarie.

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

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - CAP. 37135 - Verona.

### 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LAMICTAL 25 mg Compresse – 30 compresse A.I.C.: 027807039. LAMICTAL 50 mg Compresse – 30 compresse A.I.C.: 027807015. LAMICTAL 100 mg Compresse – 30 compresse A.I.C.: 027807027. LAMICTAL 200 mg Compresse – 30 compresse A.I.C.: 027807041. LAMICTAL 25 mg Compresse - confezione STARTER 21 compresse: A.I.C.: 027807116. LAMICTAL 25 mg Compresse - confezione STARTER 42 compresse: A.I.C.: 027807104. LAMICTAL 50 mg Compresse - confezione STARTER 42 compresse: A.I.C.: 027807128. LAMICTAL 5 mg Compresse dispersibili – 28 compresse A.I.C.: 027807066. LAMICTAL 25 mg Compresse dispersibili - 28 compresse A.I.C.: 027807054. LAMICTAL 50 mg Compresse dispersibili - 56 compresse A.I.C.: 027807080. LAMICTAL 100 mg Compresse dispersibili - 56 compresse A.I.C.: 027807078. LAMICTAL 200 mg Compresse dispersibili - 56 compresse A.I.C.: 027807092. LAMICTAL 25 mg Compresse dispersibili - confezione STARTER 21 compresse: A.I.C.: 027807142. LAMICTAL 25 mg Compresse dispersibili - confezione STARTER 42 compresse: A.I.C.: 027807130. LAMICTAL 50 mg Compresse dispersibili - confezione STARTER 42 compresse: A.I.C.: 027807155.

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

LAMICTAL Compresse da 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg: 16.11.1999

LAMICTAL Compresse dispersibili da 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg: 16.11.1999

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2004

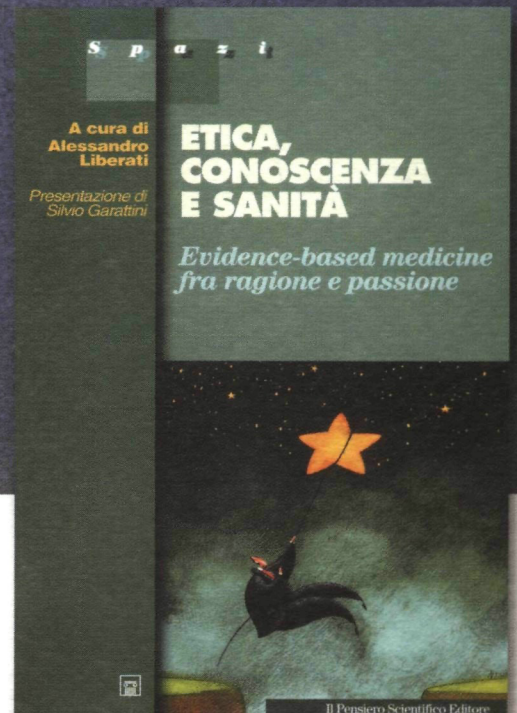
"I have a dream..."

## GLI AUTORI

Antonio Addis  
Luciana Ballini  
Marco Bobbio  
Massimo Brunetti  
Vittorio Caimi  
Marica Cappello  
Danilo Di Diodoro  
Nerina Dirindin  
Gianfranco Domenighetti  
Pietro Dri  
Giulio Formoso  
Roberto Grilli

Alessandro Liberati  
Nicola Magrini  
Giuseppe Malizia  
Anna Maria Marata  
Nello Martini  
Luigi Pagliaro  
Aurelio Puleo  
Franco Sassi  
Roberto Satolli  
Rosa G. Simonetti  
Francesco Taroni  
Fabio Tiné  
Massimo Tombesi

Il Pensiero Scientifico Editore  
www.pensiero.it



Continua dalla I di copertina  
Cont'd from the outside front cover

---



15

**All about PSY DREAM. Psychiatric Drug Registration,  
Evaluation & All-inclusive Monitoring,**  
*P. Lehmann*

22

**Attuned Practice: a service user study of specialist  
child and adolescent mental health, UK,**  
*A. Hart, A. Saunders, H. Thomas*

32

**Deliberate self-injury. A consumer-therapist co-run group.  
A choice or a necessity?**  
*E.D. Kokaliari, K. Lanzano*

39

**Who's mind is it anyway?**  
*J. Bowis*

44

**Mental health services in Central and Eastern Europe:  
current state and continuing concerns,**  
*B. Saraceno, S. Saxena*

49

**In memoriam  
Franca Ongaro Basaglia 1928-2005**  
*T. Losavio*