

# Experiencia de cambio de marcas comerciales de lamotrigina en una paciente ambulatoria del Hospital Vilardebó

Caso clínico

## Resumen

Se desarrolló una experiencia en una paciente de cambio entre dos marcas comerciales de lamotrigina: Lamictal (referencia) y Epilepax (test). Esto fue motivado por notificaciones sobre sospecha de falta de eficacia de una de las citadas presentaciones farmacéuticas utilizada en el Hospital Vilardebó. Se realizó la comparación de las curvas salivales de lamotrigina versus tiempo para las dos marcas, determinándose parámetros clínicos, farmacocinéticos y de seguridad. La experiencia de cambio entre las dos marcas en la paciente no evidenció diferencias en ninguno de los parámetros mencionados.

## Palabras clave

Lamotrigina  
Cambio entre marcas comerciales  
Estudio in vivo

## Introducción

El mercado farmacéutico uruguayo está compuesto por medicamentos originales, medicamentos similares o copias y algunos medicamentos genéricos (denominados intercambiables según la regulación nacional). Estos últimos son los que se han sometido a estudios de bioequivalencia con el medicamento original.<sup>1</sup>

La comercialización de un medicamento requiere autorización y registro por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP). Todos los medicamentos del mercado son sometidos a

## Summary

An experience of change between two brands of lamotrigine: Lamictal (reference) and Epilepax (test) in a patient was carried out. This study arises from some notifications about the perception of lack of effectiveness of one brand of lamotrigine used in Hospital Vilardebó. Comparison between saliva concentration versus time curves for the two lamotrigine brands was performed. Pharmacokinetic and clinical parameters were determined in order to compare in vivo both brands. No differences in pharmacokinetics, effectiveness and safety between both products were found.

## Keywords

Lamotrigine  
Change between two brands  
In vivo study

controles de calidad fisicoquímicos realizados por la industria farmacéutica y además son auditados a través de muestreos programados por la Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos dependiente del MSP.<sup>2</sup>

El 12 de enero de 2007 el Poder Ejecutivo aprobó el decreto N.º 12/007 con el objetivo de garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos y contribuir a promover la comercialización de productos de calidad biofarmacéutica, eficaces y seguros.<sup>1</sup> Este decreto plantea, en primera instancia, una lista de medicamentos a estudiar basada en su riesgo sanitario. Hasta la fecha pocas marcas comerciales se han sometido a com-

## Autores

### Ismael Olmos

Químico farmacéutico. Director Técnico de la Farmacia del Hospital Vilardebó, ASSE. Estudiante de posgrado del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Udelar.

### María Alcira Frontini

Psiquiatra de la Policlínica del Hospital Vilardebó, ASSE. Ex asistente de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar.

### Marta Vázquez

Química farmacéutica. Doctora en Química. Profesora directora del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Udelar. Encargada de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas, Udelar.

### Pietro Fagiolino

Químico farmacéutico. Doctor en Química. Profesor director del Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos.

paraciones con un producto de referencia. En marzo de 2016 el Poder Ejecutivo publicó una modificación al artículo 15 del mencionado decreto donde se establecen nuevas pautas para demostrar equivalencia biofarmacéutica *in vivo* o *in vitro*.<sup>3</sup>

Los estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad se realizan en voluntarios sanos y consisten en demostrar que la curva temporal de niveles plasmáticos del principio activo contenido en el medicamento similar (test, T) es equivalente a la curva temporal obtenida con el medicamento original o de referencia (R).<sup>4</sup> La condición para que el similar sea considerado bioequivalente al original es que logre demostrar, con una confianza del 90 %, que el cociente T/R de medias poblacionales en algunas salientes características de exposición (concentración máxima [Cmax], área bajo la curva concentración-tiempo [AUC]) se ubique entre 0,8 y 1,25. El test debe asimismo registrar similar tiempo al cual se obtiene la máxima concentración [Tmax] que la referencia.

En este contexto, surge el Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos (Cebiobe), de la Universidad de la República, inaugurado en el año 2009. El Cebiobe reúne el personal técnico calificado y la infraestructura necesaria para el desarrollo de los estudios de intercambiabilidad para potenciar la investigación nacional vinculada al medicamento y la vigilancia poscomercialización.<sup>4</sup>

El presente estudio se origina a partir de una notificación de sospecha de falta de eficacia de una marca comercial de lamotrigina (Epilepax®) recibida por el Departamento de Farmacia del Hospital Vilardebó (Unidad Ejecutora de la Administración de los Servicios de Salud del Estado [ASSE]) en el año 2011. Se realizó un cambio entre dos marcas comerciales de lamotrigina en la paciente implicada (Epilepax® y Lamictal®) mediante la determinación de concentraciones salivales seriadas de lamotrigina para ambas marcas. Si bien el fluido biológico comúnmente usado para la determinación de concentraciones es el plasma o suero, este presenta desventajas a

la hora de su correlación con el efecto. En el plasma o suero se determina la concentración de fármaco total (el unido a proteínas plasmáticas y el libre) y solo la concentración libre plasmática es la farmacológicamente activa y responsable del efecto terapéutico o tóxico. La saliva, además de ser un fluido de fácil extracción y presentar ventajas económicas frente a la extracción de sangre, al ser un ultrafiltrado de plasma, nos daría un mejor reflejo de la concentración libre que existe en el plasma de la sangre arterial, o sea, la farmacológicamente activa.<sup>5</sup>

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Vilardebó, así como el consentimiento informado que firmó la paciente.

Un estudio de disolución *in vitro* anteriormente publicado, que compara las marcas comerciales de Epilepax® y Lamictal® que contienen lamotrigina, mostró comportamientos similares de ambas marcas a pHs 1,2 y 4,5. Sin embargo, a un pH más alcalino (pH 6,8) mostró un comportamiento diferente. Es posible que esta diferencia no impacte en la respuesta terapéutica, ya que es poco probable alcanzar ese pH a nivel gástrico, aun con la administración concomitante de inhibidores de la secreción ácida.<sup>6</sup> Aun durante el tránsito intestinal de tales formulaciones, donde sí el pH alcanza dicho valor, la diferencia observada *in vitro* puede no ser relevante en virtud de que ambas formulaciones habrían rendido similares disoluciones *in vivo* durante sus estadías en el estómago y duodeno.

El objetivo fue evaluar el cambio entre dos marcas comerciales de lamotrigina en una paciente comparando los parámetros farmacocinéticos, y clínicos de eficacia y seguridad.

## Métodos

Breve resumen de la situación clínica

Mujer de 45 años, buen nivel intelectual y buena continencia familiar. Desde 2003, diag-

nóstico de trastorno bipolar tipo II, polaridad predominante depresiva. En el momento del estudio presenta síntomas depresivos leves pero mantenidos en el tiempo, de difícil manejo terapéutico con gran repercusión funcional. Recibe tratamiento farmacológico con quetiapina 300 mg/día, litio 600 mg/día, flunitrazepam 2 mg/día, bupropión 300 mg/día, clonazepam 1 mg/día y lamotrigina 200 mg/día. Sin alteración de la función tiroidea. La paciente y sus familiares afirman buen cumplimiento farmacológico. Se han revisado en más de una oportunidad las dosis y posología, comprobándose una alta coincidencia entre lo indicado y el cumplimiento relatado. Se realizó un ateneo en el Hospital Vilardebó donde se presentó el caso de la paciente y una de las sugerencias surgidas fue solicitar a la Dirección la compra del medicamento Lamictal®, atribuyendo una supuesta falta de eficacia de la marca de lamotrigina que se estaba comprando en ese momento (Epilepax®).

### Muestreo y análisis químico

El ensayo se basó en la comparación de los perfiles de concentración salival *versus* tiempo de dos marcas comerciales de lamotrigina, Epilepax® 100 mg (T) *versus* Lamictal® 200 mg (R) acompañada de la valoración clínica y el registro de los efectos secundarios más frecuentes.

En la primera fase se valoró la marca comercial Epilepax® 100 mg (T), medicación que la paciente recibía desde hacía más de un año. En la segunda, se cambió el tratamiento por Lamictal® en igual pauta de dosificación. Los fármacos concomitantes se mantuvieron incambiados durante ambas fases del estudio. Dado que es una paciente en terapia crónica no correspondió realizar un período de lavado farmacológico (*washout*) entre ambos tratamientos. Las determinaciones de las concentraciones salivales, la valoración clínica y el registro de efectos secundarios se realizaron nuevamente luego de 8 semanas del cambio de marca comercial. Para la

determinación de la curva de concentración de lamotrigina se recolectaron muestras de saliva tras estimulación con ácido cítrico a las siguientes horas posdosis: 1, 2, 3, 4, 12, 16, 20 y 24. A la paciente se le solicitó que tomara el medicamento deglutiéndolo, sin masticar o moler.

Las muestras salivales fueron guardadas en freezer a -20 °C hasta el momento del análisis. La determinación analítica se realizó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) con una técnica previamente validada. La técnica analítica tiene comportamiento rectilíneo en el rango de concentraciones salivales de 0,6 y 15 mg/L. La exactitud y precisión inter e intradía fueron menores de 7 % en los tres niveles de concentración ensayados (alto, medio, y bajo, del rango lineal de concentraciones).

Las muestras se analizaron en un equipo de HPLC Shimadzu LC-6A. Se utilizó una columna Phenomenex® Luna C18 (5 μm, 100 Å, 150 x 4,6 mm) como fase estacionaria, y como fase móvil: buffer fosfato 50 mM pH 6,5 (80 %) y acetonitrilo (20 %), a un flujo de 1,0 mL/min. La cuantificación se llevó a cabo en el ultravioleta a la longitud de onda de 277 nm.

La técnica utilizada fue validada en la Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas. Existen numerosos trabajos científicos que referencian a la saliva como fluido de monitorización.<sup>7-10</sup>

### Análisis farmacocinético

En las curvas de concentraciones salivales *versus* tiempo de ambos medicamentos se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

$C_{max_{ss}}$ : Concentración máxima de estado estacionario

$C_{min_{ss}}$ : Concentración mínima de estado estacionario

$T_{max_{ss}}$ : Tiempo de máxima concentración en estado estacionario

$AUC_{ss}[0-T]$ : Área bajo la curva desde 0 hasta T (siendo T el intervalo de administración)

$C_{media_{ss}}$ : Concentración media de estado estacionario [ $=AUC_{ss}[0-T]/T$ ]

PTF: Fluctuación pico-valle [ $=(C_{max_{ss}} - C_{min_{ss}}) * 100 / C_{media_{ss}}$ ]

### Valoración clínica

En ambas fases la valoración clínica fue realizada por el mismo técnico. Se aplicó la escala de Hamilton para depresión (HDRS), la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS) y la prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST).<sup>11-13</sup> Se realizó una encuesta para registrar los efectos secundarios más frecuentes descriptos en la ficha técnica de lamotrigina.<sup>14</sup>

### Resultados

La figura 1 muestra los perfiles salivales en función del tiempo de las dos marcas comerciales de lamotrigina.

En la tabla 1 se describen los parámetros farmacocinéticos determinados a partir de las curvas salivales obtenidas en la paciente. Los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina con ambas marcas comerciales fueron similares.

Las tablas 2 y 3 muestran los resultados de la valoración clínica y el registro de efectos secundarios, respectivamente. No se observaron diferencias en las puntuaciones obtenidas con las diferentes escalas, así como en el tipo y frecuencia de efectos secundarios comunicados con la administración de ambas marcas comerciales de lamotrigina.

Figura 1 | Concentraciones salivales de lamotrigina versus tiempo

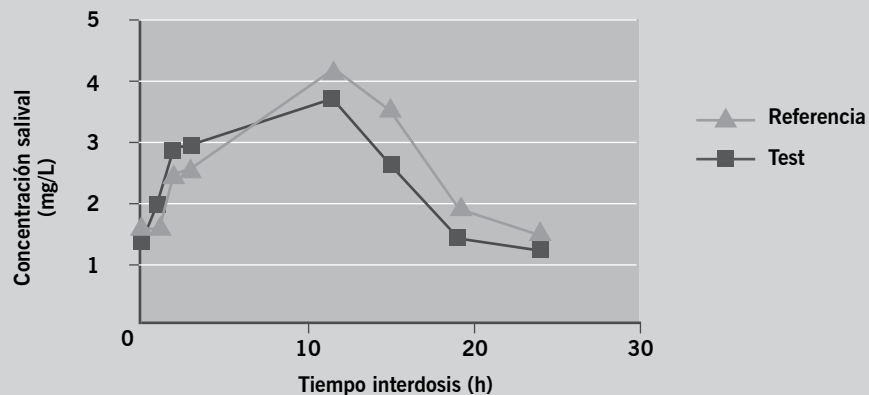


Tabla 1 | Parámetros farmacocinéticos determinados en saliva con dos marcas comerciales de medicamentos que contienen lamotrigina

Parámetros farmacocinéticos	Lamictal®	Epilepax®
$C_{max_{ss}}$ (mg/L)	4,24	3,75
$C_{min_{ss}}$ (mg/L)	1,44	1,23
$T_{max_{ss}}$ (h)	11,5	11,5
$AUC_{0-24}$ (mg.h/L)	68,02	61,12
$C_{media_{ss}}$ (mg/L)	2,83	2,55
PTF (%)	98,9	98,8

**Tabla 2 | Valoración clínica obtenida con la administración de dos marcas comerciales de lamotrigina**

Escala de valoración clínica	Lamictal®	Epilepax®
HDRS*	10	11
YMRS**	15	16
FAST***	45	44

\* HDRS = Escala de Hamilton para depresión

\*\* YMRS = Escala de Young para la evaluación de la manía

\*\*\* FAST = Prueba Breve de evaluación del funcionamiento

**Tabla 3 | Efectos secundarios referidos por la paciente tras la administración de dos marcas comerciales de lamotrigina**

Efecto secundario	Lamictal®	Epilepax®
Rash cutáneo	-	-
Temblor	-	+
Irritabilidad	+	+
Somnolencia	+	+
Vértigo	+	+
Visión borrosa	+	+
Diplopía	-	-
Ataxia	-	-
Cefalea	+	+
Fatigabilidad	+	+
Ansiedad	+	+
Insomnio	+	+
Náuseas	+	+
Vómitos	-	-

## Discusión

La falta de respuesta terapéutica constituye un problema frecuente en la práctica clínica. Su abordaje exige reconocer los múltiples determinantes. El incumplimiento terapéutico es un factor ampliamente estudiado que adquiere más relevancia en las enfermedades crónicas.<sup>15</sup> A su vez otros factores pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia y por tanto, la respuesta terapéutica. La administración concomitante de otros fármacos puede influir tanto en aspectos farmacocinéticos: aumentando o disminuyendo

las concentraciones del fármaco en sangre, como en aspectos farmacodinámicos: potenciando o disminuyendo el efecto buscado por su interacción con el receptor.<sup>16</sup> El consumo de ciertos alimentos, hierbas medicinales, la exposición a factores ambientales se suman a la variabilidad farmacocinética relacionada con la edad, el sexo, la farmacogenética (variabilidad genética en la respuesta a los fármacos), entre otros.<sup>17, 18</sup> A todos estos factores se agregan los directamente relacionados con el medicamento. En este sentido, la diversidad de marcas comerciales introduce un aspecto más a esta variabilidad. Sin duda el desarrollo de

«similares» o «copias» ha contribuido a facilitar el acceso de la población al medicamento. Además el precio de comercialización de las copias condiciona la disminución del precio de los originales debido a la competencia en el mercado. Sin embargo, un aspecto poco abordado es el relacionado con la biodisponibilidad de medicamentos que se administran por vía oral. Esta condiciona la intercambiabilidad de diferentes marcas comerciales. Más allá del cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, excepcionalmente se demuestra científicamente esta propiedad. A nivel internacional son pocos los estudios con características de comparación de marcas comerciales de lamotrigina en la práctica diaria. Ting y colaboradores realizaron una experiencia de cambio de marcas comerciales en pacientes epilépticos comparando Lamictal® vs lamotrigina genérico de laboratorio Teva. Según comunican los autores, en Estados Unidos los neurólogos cuestionaban, en pacientes con epilepsia, el cambio de marca original de lamotrigina a su genérico. Por esta razón realizaron una comparación farmacocinética en 34 pacientes que estuvieron en tratamiento 2 semanas con cada marca comercial de lamotrigina. Los parámetros farmacocinéticos (AUC, C<sub>máx</sub>, y C<sub>mín</sub>) demostraron bioequivalencia para ambas marcas comerciales.<sup>19</sup>

Lamotrigina se comercializa en el mercado farmacéutico uruguayo en diferentes marcas comerciales. Todas ellas han sido registradas por el MSP. Sin embargo, ninguna ha sido sometida a estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad comparadas frente al original.

Esta experiencia presenta la comparación de dos marcas comerciales en una misma paciente, teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos, clínicos y de seguridad (Lamictal® de GlaxoSmithKline y Epilepax® de Teva). En este «ensayo terapéutico» si bien presenta limitaciones relacionadas con una intervención en una situación clínica aislada, compleja y con polifarmacia, no se observaron diferencias en el AUC y las PTF entre las dos marcas comerciales. Esto indica equivalencia biofarmacéutica para este caso. Tampoco se

observaron modificaciones en la valoración clínica ni en el tipo y frecuencia de efectos secundarios con el cambio de marca comercial. A diferencia de los estudios de bioequivalencia se utilizó saliva, y no plasma. No obstante, como se expresó en la introducción, la saliva tiene la gran ventaja de que no exige una punción del paciente. Además, el fármaco en saliva, recolectada esta última con estimulación, tiene un muy buen correlato con la concentración plasmática libre circulando en la sangre arterial, que es igual en todas las arterias de la gran circulación (cosa que no sucede con la concentración plasmática libre de sangre venosa), y por tanto tiene muy alta significación para determinar la molécula que se está haciendo disponible a todos los órganos del cuerpo.<sup>20</sup>

La semivida de eliminación de lamotrigina referenciada en la literatura es de aproximadamente 25 a 35 horas.<sup>21</sup> Una vez transcurridas 7 semividas de eliminación, se podría afirmar que las concentraciones salivales estarían en estado estacionario.<sup>22</sup> Varios de los ensayos clínicos con lamotrigina tienen una duración de 8 semanas.<sup>23</sup> Teniendo en cuenta la semivida de eliminación de lamotrigina y los estudios publicados, los autores del trabajo definieron 8 semanas (1344 horas) del cambio a Lamictal® para valorar los parámetros definidos. Dado que la medicación concomitante se mantuvo igual en ambas oportunidades, si existiera alguna incidencia sería la misma para ambos tratamientos. Una de las debilidades del estudio fue la imposibilidad de enmascarar los tratamientos, pero la paciente comunicó desconocer la nueva marca comercial propuesta en su terapia. Debido a que la experiencia se desarrolló en una situación de la práctica diaria no hubo período de lavado (*washout*), pero el tiempo transcurrido para ambos períodos mitiga esta limitante.

Dado que con ambos tratamientos la paciente presentó síntomas subsindrómicos depresivos, la causa de falta de respuesta terapéutica no parece ser debida al cambio de marca comercial. Dicha sintomatología es un reto terapéutico difícil en esta población, que impacta sobre la

calidad de vida de los pacientes.<sup>24</sup> Pensamos que en este caso dicha falta de respuesta puede deberse a otros factores, por ejemplo, la mala evolución de la enfermedad, que deben estudiarse con profundidad y que exceden a esta experiencia.

Estas observaciones registradas en un solo paciente alientan la posibilidad de implementar un ensayo clínico con mayor número de pacientes, y así arribar a una conclusión científica poblacional respecto al intercambio de marcas comerciales de lamotrigina.

## Conclusiones

Si bien es un único caso y no permite sacar conclusiones generalizables, el mayor aporte de este estudio es que se realizó en una paciente no seleccionada, «del mundo real» donde no era pertinente suspender otros fármacos, y se presumía una respuesta no satisfactoria a determinada marca comercial de lamotrigina, que no fue corroborada con la valoración clínica ni con los estudios farmacocinéticos llevados a cabo.

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Decreto N.º 12/007. Recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia. 2007: [6]. Disponible en: <[http://archivo.presidencia.gub.uy/\\_web/decretos/2007/01/S269\\_18%2001%202007\\_00001.PDF](http://archivo.presidencia.gub.uy/_web/decretos/2007/01/S269_18%2001%202007_00001.PDF)>. (Consulta: 11 de febrero de 2017)
2. Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos. Disponible en: <[http://www.cccm.org.uy/contenidos/contenidos\\_masinfo.php?id=13&path=0.591.13591&catipo=2&secc=contenidos](http://www.cccm.org.uy/contenidos/contenidos_masinfo.php?id=13&path=0.591.13591&catipo=2&secc=contenidos)>. (Consulta: 11 de febrero de 2017)
3. Ministerio de Salud Pública. Modificación artículo 15 del Decreto 12/007. 2016: [5]. Disponible en: <[https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2016/decretos/03/msp\\_13.pdf](https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2016/decretos/03/msp_13.pdf)>. (Consulta: 2 de febrero de 2017)
4. **Zapater P, JF Horga.** Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia. I. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. *Rev Neurol* 1999; 29(12):1235-46.
5. **Malone SA, Eadie MJ, Addison RS, Wright AW, Dickinson RG.** Monitoring salivary lamotrigine concentrations. *J Clin Neurosci* 2006; 13(9):902-907.
6. **Olmos I, Vázquez M, Maldonado C, Fagiolino P, Magallanes L, Giachetto G.** Notas de farmacología: estudios de disolución de medicamentos del sistema nervioso central. *Rev Psiquiatr Urug* 2015; 79(1):66-72.
7. **Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW.** Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(5):535-541.
8. **Trnavska Z, Krejcova H, Tkaczykovam, Salemanova Z, Elis J.** Pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) in plasma and saliva. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; Spec No 3:211-215.
9. **Incecayir T, Agabeyoglu I, Gucuyener K.** Comparison of plasma and saliva concentrations of lamotrigine in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(8):517-521.
10. **Vázquez M, Fagiolino P.** Therapeutic monitoring of anticonvulsants: use of saliva as biological fluid. In: Kalinin VV (ed). *Epileptology: the modern state of science*. InTech, 2016. 276pp. DOI: 10.5772/64108
11. **Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23(1):56-62.
12. **Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA.** Young Mania Rating Scale. In: Rush AJ. *Handbook of psychiatric measures*,

- 1<sup>st</sup> ed, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000, pp. 540-542.
13. **Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, et al.** Validity and reliability of the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3(1):5. DOI: 10.1186/1745-0179-3-5
  14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Prospecto: información para el usuario*. Lamictal 100 mg comprimidos masticables/dispersables. 2016: [10]. Disponible en: <[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/61568/Prospecto\\_61568.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/61568/Prospecto_61568.html.pdf)>. (Consulta:12 de diciembre de 2016)
  15. **Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK.** Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(Suppl 1):S57-60.
  16. **Tallarida RJ.** Interactions between drugs and occupied receptors. *Pharmacol Ther* 2007; 113(1):197-209.
  17. **Shargel L, Wu-Pong S, Yu A.** Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics, 5<sup>th</sup> ed, New York: McGraw-Hill, 2005. 892pp.
  18. **Izzo, AA, Ernst E.** Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009; 69(13):1777-1798. DOI: 10.2165/11317010-000000000-00000
  19. **Ting TY, Jiang W, Lionberger R, et al.** Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: a field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia* 2015; 56(9):1415-1424. DOI: 10.1111/epi.13095
  20. **Danhof M., Breimer DD.** Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3(1):39-57.
  21. **Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW.** Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(5):535-541.
  22. **Winter ME.** Farmacocinética clínica básica, 2.<sup>a</sup> ed., Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1994. 457pp.
  23. **Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al.** Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008; 10(2):323-333.
  24. **Vieta E (coord.).** Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos, 1.<sup>a</sup> ed., Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001. 351pp.