

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ARVIND 25 mg tablete
ARVIND 50 mg tablete
ARVIND 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ARVIND 25 mg tablete: 1 tableta sadrži 25 mg lamotrigina.
ARVIND 50 mg tablete: 1 tableta sadrži 50 mg lamotrigina.
ARVIND 100 mg tablete: 1 tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka ARVIND 25 mg tableta sadrži 46,31 mg laktoze, svaka ARVIND 50 mg tableta sadrži 92,63 mg laktoze, svaka ARVIND 100 mg tableta sadrži 185,26 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svijetlo žuta, okrugla, ravna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Odrasli i adolescenti – u dobi od 13 i više godina

- monoterapijsko ili dodatno liječenje parcijalnih i generaliziranih napadaja, uključujući toničko-kloničke napadaje
- napadaji povezani s Lennox-Gastautovim sindromom. Lamotrigin se daje kao dodatna terapija, ali može biti i početni antiepileptik (AED od engl. *antiepileptic drugs*) u liječenju Lennox-Gastautovog sindroma.

Djeca i adolescenti – u dobi od 2 do 12 godina

- dodatno liječenje parcijalnih i generaliziranih napadaja, uključujući toničko-kloničke napadaje i napadaje povezane s Lennox-Gastautovim sindromom
- monoterapija tipičnih apsans napadaja.

BIPOLARNI POREMEĆAJ

Odrasli – u dobi od 18 i više godina

- prevencija depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I kod kojih su dominantne depresivne epizode (vidjeti dio 5.1.).

Lamotrigin nije indiciran u akutnom liječenju maničnih ili depresivnih epizoda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako izračunata doza lamotrigina (na primjer, za liječenje djece s epilepsijom ili bolesnika s oštećenjem jetre), ne odgovara cijelim tabletama, treba primijeniti dozu koja je jednaka manjem broju cijelih tableta.

Ponovno započinjanje liječenja

Prilikom ponovnog započinjanja liječenja lamotriginom u bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli primjenu lamotrigina, liječnici koji propisuju lijek moraju procijeniti potrebu za postupnim povećanjem doze do doze održavanja (eskalacija), s obzirom da je rizik od ozbiljnog osipa povezan s visokim početnim dozama te prekoračenjem preporučenog načina povišenja doze lamotrigina (vidjeti dio 4.4.). Što je više vremena prošlo od prethodne doze, potreban je veći oprez pri postupnom povećanju doze do doze održavanja. Kada interval od prekida liječenja lamotriginom premaši pet puta vrijeme poluživota (vidjeti dio 5.2.), lamotrigin u principu treba povećati do doze održavanja prema odgovarajućem načinu doziranja.

Ne preporučuje se ponovno uvoditi lamotrigin u bolesnika koji su liječenje prekinuli zbog osipa nastalog uslijed prethodnog liječenja lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno ne nadmašuje rizik.

Epilepsija

Preporučeni način postupnog povišenja doze i doze održavanja za odrasle i adolescente u dobi od 13 i više godina (Tablica 1.), te za djecu i adolescente od 2 do 12 godina (Tablica 2.) dane su u nastavku teksta. Zbog rizika od pojave osipa, ne smije se prekoračiti početna doza kao niti daljnja eskalacija doze (vidjeti dio 4.4.).

Kada se prekine s istodobnom primjenom AED-a ili se liječenju s lamotriginom pridodaju drugi AED-i ili lijekovi, mora se razmotriti učinak koji to može imati na farmakokinetiku lamotrigina (vidjeti dio 4.5.).

Tablica 1.: Odrasli i adolescenti u dobi od 13 i više godina – preporučeni način liječenja u epilepsiji

Način liječenja	Tjedni: 1. + 2.	Tjedni: 3. + 4.	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija:	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 – 200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 50 – 100 mg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor. Kod pojedinih bolesnika za postizanje željenog odgovora potrebno je 500 mg/dan.

Kombinirana terapija S valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s valproatom, bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova	12,5 mg/dan (daje se 25 mg svaki drugi dan)	25 mg/dan (jednom dnevno)	100 – 200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 25-50 mg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor.
Kombinirana terapija BEZ valproata i S induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti bez valproata ali s: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavrirom	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	200 – 400 mg/dan (podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 100 mg svakih 7 -14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor. Kod pojedinih bolesnika za postizanje željenog odgovora potrebno je 700 mg/dan.
Kombinirana terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 – 200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 50 - 100 mg svakih 7 -14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor.
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidjeti dio 4.5), mora se primijeniti liječenje prema predloženom režimu za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.			

Tablica 2.: Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 12 godina – preporučeni način doziranja u epilepsiji (ukupna dnevna doza u mg/kg tjelesne težine/dan)

Način liječenja	Tjedni: 1. + 2.	Tjedni: 3. + 4.	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija tipičnih apsansa:	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	0,6 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	1 – 15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 0,6 mg/kg/dan svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/ dan

Kombinirana terapija S valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s valproatom, bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova	0,15 mg/kg/dan (jednom dnevno)	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno)	1 – 5 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 0,3 mg/kg svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan
Kombinirana terapija BEZ valproata i S induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti bez valproata ali s: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	0,6 mg/kg/dan (podijeljeno u dvije doze)	1,2 mg/kg/dan (podijeljeno u dvije doze)	5 – 15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 1,2 mg/kg svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 400 mg/dan
Kombinirana terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	0,6 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	1 – 10 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Kako bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za maksimalno 0,6 mg/kg svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidjeti dio 4.5), primjenjuje se liječenje po predloženom režimu za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.			

Kako biste bili sigurni da je terapijska doza održana, mora se pratiti težina djeteta, a dozu revidirati prema promjenama u težini. Vjerojatno je da će bolesnicima od dvije do šest godina biti potrebna doza održavanja iz gornjeg dijela preporučenog raspona.

Ako se postigne kontrola epilepsije kombiniranim liječenjem, može se prekinuti s istodobnom primjenom AED-a, a bolesnici mogu nastaviti s monoterapijom lamotriginom.

Djeca mlađa od 2 godine

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lamotrigina u kombiniranoj terapiji parcijalnih napadaja u djece od 1 mjeseca starosti do 2 godine (vidjeti dio 4.4.). Ne postoje podaci za djecu mlađu od 1 mjeseca starosti. Stoga se ne preporučuje primjena lamotrigina u djece mlađe od 2 godine. Ako se, na osnovi kliničkih potreba, ipak donese odluka o liječenju, vidjeti dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.

Bipolarni poremećaj

Preporučeno postupno povećanje doze i doza održavanja za odrasle u dobi od 18 i više godina dane su u dolje navedenim tablicama. Prijelazni režim uključuje povećanje doze lamotrigina do stabilne doze

H A L M E D
06 - 12 - 2023
O D O B R E N O

održavanja tijekom šest tjedana (Tablica 3.), nakon čega se može prekinuti s primjenom drugih psihotropnih lijekova i/ili AED-a, ako je klinički indicirano (Tablica 4.). Podešavanja doze nakon dodavanja drugih psihotropnih lijekova i/ili AED-a također su prikazana u nastavku (Tablica 5.). Zbog rizika od pojave osipa ne smije se prekoračiti početna doza kao niti daljnja eskalacija doze (vidjeti dio 4.4.).

Tablica 3.: Odrasli u dobi od 18 i više godina - preporučeni način postupnog povišenja doze do ukupne dnevne stabilizirane doze održavanja u liječenju bipolarnog poremećaja

Način liječenja	Tjedni: 1. + 2.	Tjedni: 3. + 4.	Tjedan 5.	Ciljna stabilizacijska doza (6. tjedan)*
Monoterapija lamotriginom ili dodatna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	100 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	200 mg/dan – uobičajena ciljna doza za optimalan odgovor (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Doze u rasponu 100 - 400 mg/dan primjenjivane su u kliničkim ispitivanjima.
Kombinirana terapija S valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s valproatom, bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova	12,5 mg/dan (daje se u obliku 25 mg svaki drugi dan)	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	100 mg/dan – uobičajena ciljna doza za optimalni odgovor (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Ovisno o kliničkom odgovoru, može se primjenjivati maksimalna doza od 200 mg/dan.
Kombinirana terapija BEZ valproata i S induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti bez valproata, ali s: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	200 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	300 mg/dan u 6. tjednu, prema potrebi povećati do uobičajene ciljne doze od 400 mg/dan u 7. tjednu u cilju postizanja optimalnog odgovora (podijeljeno u dvije doze)
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidjeti dio 4.5.), primjenjuje se eskalacija doze prema preporučenom režimu za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.				

* Ciljna stabilizacijska doza će se mijenjati ovisno o kliničkom odgovoru

Tablica 4.: Odrasli u dobi od 18 i više godina - stabilizacija ukupne dnevne doze održavanja nakon povlačenja istodobno primjenjivanih lijekova za liječenje bipolarnog poremećaja

Kada je postignuta stabilizacija dnevne doze održavanja, može se prekinuti s primjenom drugih lijekova kako je prikazano:

Način liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina (prije prekida)	1. tjedan (početak prekida)	2. tjedan	3. tjedan i nadalje *
Povlačenje valproata iz primjene (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Kada se valproat povlači iz primjene, udvostručiti stabilizacijsku dozu, ne prelazeći porast od 100 mg/tjedan	100 mg/dan	200 mg/dan	Održati ovu dozu (200 mg/dan) (podijeljeno u dvije doze)	
	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan	Održati ovu dozu (400 mg/dan)
Povlačenje induktora glukuronidacije lamotrigina iz primjene (vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se sljedeće povlači iz primjene: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	400 mg/dan	400 mg/dan	300 mg/dan	200 mg/dan
	300 mg/dan	300 mg/dan	225 mg/dan	150 mg/dan
	200 mg/dan	200 mg/dan	150 mg/dan	100 mg/dan
Povlačenje lijekova koji značajno NE inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina iz primjene (vidjeti dio 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se koristiti kada se iz primjene povlače drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina	Održati ciljanu dozu postignutu postupnim povećanjem doze (200 mg/dan; podijeljeno u dvije doze) (raspon doze 100 - 400 mg/dan)			
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom nije trenutno poznata (vidjeti dio 4.5.), predloženi režim liječenja lamotriginom je da se u početku održava postojeća doza i liječenje lamotriginom prilagodi na temelju kliničkog odgovora.				

* Doza se prema potrebi može povećati do 400 mg/dan

Tablica 5: Odrasli u dobi od 18 i više godina - prilagodba dnevnog doziranja lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova za liječenje bipolarnog poremećaja

Ne postoji kliničko iskustvo u prilagodbi dnevne doze lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova. Međutim, na osnovu studija ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, preporučuje se sljedeće:

Način liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina (prije dodavanja)	1. tjedan (početak dodavanja)	2. tjedan	3. tjedan i nadalje
Dodavanje valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se dodaje valproat, bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova	200 mg/dan	100 mg/dan	Održavati ovu dozu (100 mg/dan)	
	300 mg/dan	150 mg/dan	Održavati ovu dozu (150 mg/dan)	
	400 mg/dan	200 mg/dan	Održavati ovu dozu (200 mg/dan)	
Dodavanje induktora glukuronidacije lamotrigina u bolesnika koji NE uzimaju valproat (vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se dodaje sljedeće bez valproata: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	200 mg/dan	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan
	150 mg/dan	150 mg/dan	225 mg/dan	300 mg/dan
	100 mg/dan	100 mg/dan	150 mg/dan	200 mg/dan
Dodavanje lijekova koji značajno NE inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina (vidjeti dio 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se dodaju drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	Ciljna doza održavanja postignuta postupnim povećanjem doze (200 mg/dan; raspon doze 100 - 400 mg/dan)			
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidjeti dio 4.5.), primjenjuje se režim liječenja predložen za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.				

Prekid primjene lamotrigina u bolesnika s bipolarnim poremećajem

U kliničkim ispitivanjima, nije zabilježen porast incidencije, težine ili vrste nuspojava nakon naglog prekida primjene lamotrigina u odnosu na placebo. Stoga, bolesnici mogu prekinuti s primjenom lamotrigina bez postupnog smanjivanja doze.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Primjena lamotrigina se ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina zbog manjka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dio 4.4.).

Opće preporuke za doziranje lamotrigina u posebnim skupinama bolesnika

Žene koje uzimaju hormonske kontraceptive

Primjena kombinacije etinilestradiol/levonorgestrela (30 µg/150 µg) povećava klirens lamotrigina, otprilike dvostruko, rezultirajući sniženim vrijednostima lamotrigina. Nakon titracije doze, može biti potrebna viša doza održavanja lamotrigina (čak dvostruka), kako bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. Tijekom neaktivnog tjedna bez kontraceptiva (od engl. “pill-free week”), primijećen je dvostruki rast vrijednosti lamotrigina. Ne mogu se isključiti nuspojave povezane s dozom. Stoga je potrebno razmotriti primjenu kontracepcije bez neaktivnog tjedna, kao terapiju “prve linije” (na primjer, stalna primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonskih metoda; vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Početak primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koji su na dozi održavanja lamotrigina, te NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina će u većini slučajeva biti potrebno čak dvostruko povećati (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Preporučuje se da se od trenutka uvođenja hormonskih kontraceptiva, doza lamotrigina povisi za 50 do 100 mg/dan svaki tjedan, prema individualnom kliničkom odgovoru. Povećanje doze ne smije prijeći ovu stopu, osim ako klinički odgovor ne podržava veća povećanja doze. Može se razmotriti mjerenje koncentracija lamotrigina u serumu prije i poslije početka primjene hormonskih kontraceptiva, kao potvrda da se održavaju početne vrijednosti koncentracije lamotrigina. Doza se mora prilagoditi prema potrebi. Kod žena koje primjenjuju hormonske kontraceptive, a koji uključuju jedan tjedan neaktivnog liječenja, potrebno je provesti praćenje vrijednosti lamotrigina u serumu tijekom 3. tjedna aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan aktivnog ciklusa hormonskog kontraceptiva. Stoga je potrebno razmotriti primjenu kontracepcije bez neaktivnog tjedna, kao terapiju “prve linije” (na primjer, stalna primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonskih metoda; vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Prekid primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje su već na dozi održavanja lamotrigina, te NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina će u većini slučajeva biti potrebno sniziti za čak 50% (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Preporučuje se postupno sniženje dnevne doze lamotrigina za 50-100 mg svaki tjedan (po stopi koja ne prelazi 25% ukupne dnevne doze na tjedan), tijekom razdoblja od 3 tjedna, osim ako klinički odgovor ne indicira drugačije. Može se razmotriti mjerenje koncentracija lamotrigina u serumu prije i poslije prekida primjene hormonskih kontraceptiva, kao potvrda održavanja početne koncentracije lamotrigina. Kod žena koje žele prekinuti uzimanje hormonskih kontraceptiva, što uključuje jedan tjedan neaktivnog liječenja (engl. “pill-free week”), potrebno je provesti praćenje vrijednosti lamotrigina u serumu tijekom 3. tjedna aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan aktivnog ciklusa hormonskog kontraceptiva. Uzorci za procjenu vrijednosti lamotrigina nakon trajnog prekida primjene kontracepcijskih tableta ne smiju se sakupljati tijekom prvog tjedna nakon prekida primjene istih.

Početak primjene lamotrigina u bolesnica koje već uzimaju hormonske kontraceptive

Eskalacija doze mora pratiti preporučenu uobičajenu dozu opisanu u tablicama.

Početak i prekid primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje već uzimaju dozu održavanja lamotrigina te UZIMAJU induktore glukuronidacije lamotrigina

Podošavanje preporučene doze održavanja lamotrigina možda neće biti potrebno.

H A L M E D

06 - 12 - 2023

ODOBRENO

Uzimanje s atazanavirom/ritonavirom

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povišenja doze lamotrigina kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji atazanavirom/ritonavirom. Kod bolesnika koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne uzimaju lijekove koji induciraju glukuronidaciju, doza lamotrigina će se možda morati povisiti ako se uvodi terapija atazanavirom/ritonavirom, ili smanjiti ako se prestaje s terapijom atazanavirom/ritonavirom. Treba se provesti praćenje razine lamotrigina u plazmi dva tjedna prije te tijekom dva tjedna nakon početka ili prestanka terapije atazanavirom/ritonavirom kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidjeti dio 4.5.).

Uzimanje s lopinavirom/ritonavirom

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povišenja doze lamotrigina kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavirom. Kod bolesnika koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne uzimaju lijekove koji induciraju glukuronidaciju, doza lamotrigina će se možda morati povisiti ako se uvodi terapija lopinavirom/ritonavirom, ili smanjiti ako se prestaje s terapijom lopinavirom/ritonavirom. Treba se provesti praćenje razine lamotrigina u plazmi dva tjedna prije te tijekom dva tjedna nakon početka ili prestanka terapije lopinavirom/ritonavirom kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidjeti dio 4.5.).

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Nije potrebno prilagođavati preporučeni režim doziranja. Farmakokinetika lamotrigina u ovoj dobnoj skupini se značajno ne razlikuje od one u mlađe odrasle populacije (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebna je oprez u primjeni lamotrigina u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Za bolesnike s terminalnim zatajenjem bubrega, početne doze lamotrigina treba prilagoditi ovisno o istodobnoj primjeni drugih lijekova; niže doze održavanja mogu biti učinkovite u bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Početna, eskalacijska, kao i doza održavanja se općenito moraju smanjiti za oko 50% u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh: stupanj B) te 75% kod teškog (Child-Pugh: stupanj C) oštećenja jetre. Eskalacijska i doza održavanja moraju se prilagoditi kliničkom odgovoru (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

ARVIND tablete treba progutati cijele, ne smiju se žvakati niti drobiti.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kožni osip

Zabilježene su nuspojave po tipu kožnih reakcija, koje su se općenito javile tijekom prvih osam tjedana od početka liječenja lamotriginom. Većina osipa su blagi i samoograničavajući. Međutim, prijavljeni su također slučajevi teškog osipa koji zahtijevaju hospitalizaciju i prekid primjene lamotrigina, što uključuje potencijalno po život opasne osipe, kao što su Stevens–Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS); također poznat kao sindrom preosjetljivosti (HSS) (vidjeti dio 4.8.).

Također, bilo je i prijavljenih slučajeva reakcija fotoosjetljivosti povezanih s primjenom lamotrigina (vidjeti dio 4.8.). U nekoliko je slučajeva došlo do nuspojava kod primjene visoke doze (400 mg ili više).



pri povišenju doze ili brznoj titraciji naviše. Ako se u bolesnika koji pokazuje znakove fotosjetljivosti (kao što su pretjerane opekline od sunca) posumnja na fotosjetljivost povezanu s lamotriginom, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ako se nastavak liječenja lamotriginom smatra klinički opravdanim, bolesniku je potrebno savjetovati da izbjegava izlaganje suncu i umjetnom UV svjetlu te poduzme zaštitne mjere (npr. nošenje zaštitne odjeće i primjenu proizvoda za zaštitu kože od sunca).

U odraslih osoba uključenih u studije koje koriste sadašnje preporuke doziranja lamotrigina, incidencija teških osipa na koži je oko 1 na 500 bolesnika s epilepsijom. Oko polovina ovih slučajeva je prijavljena kao Stevens–Johnsonov sindrom (1 na 1000). U kliničkim ispitivanjima bipolarnog poremećaja, incidencija teškog osipa je oko 1 na 1000.

Rizik od ozbiljnih kožnih osipa u djece je viši nego u odraslih. Raspoloživi podaci iz brojnih studija pokazuju da je incidencija osipa koji zahtijevaju hospitalizaciju djece s epilepsijom od 1 na 300 do 1 na 100.

U djece, početna manifestacija osipa se može zamijeniti s infekcijom: liječnici moraju razmotriti mogućnost reakcije na liječenje lamotriginom u djece koja razviju simptome osipa i vrućice tijekom prvih osam tjedana terapije.

Nadalje, čini se da je ukupan rizik od osipa uvelike povezan s:

- visokim početnim dozama lamotrigina te prekoračenjem preporučenih eskalacijskih doza lamotrigina (vidjeti dio 4.2.)
- istodobnom primjenom valproata (vidjeti dio 4.2.).

Također je potreban oprez u liječenju bolesnika s anamnezom alergije ili osipa na druge AED-e, s obzirom da je učestalost lakših osipa nakon liječenja lamotriginom bila oko tri puta viša kod tih bolesnika nego u bolesnika bez takve anamneze.

Pokazalo se da je među osobama azijskog porijekla (prvenstveno Han Kinezima i Tajlandanima) alel HLA-B*1502 povezan s rizikom od razvoja SJS-a/TEN-a kod liječenja lamotriginom. Ako se zna da su takvi bolesnici pozitivni na HLA-B*1502, primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti.

Sve bolesnike (odrasle i djecu) koji razviju osip potrebno je promptno pregledati, a primjenu lamotrigina trenutno prekinuti, osim ako osip očigledno nije povezan s liječenjem lamotriginom. Ne preporučuje se ponovno započinjanje liječenja s lamotriginom u bolesnika koji su ga prekinuli zbog osipa povezanog s prethodnim liječenjem lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno nadmašuje rizik. Ako bolesnik, tijekom primjene lamotrigina, razvije SJS, TEN ili DRESS, u takvih bolesnika liječenje lamotriginom se više nikada ne smije započinjati.

Osip je također prijavljen kao dio sindroma preosjetljivosti povezanog s raznolikim obrascem sistemskih simptoma, uključujući vrućicu, limfadenopatiju, edem lica, abnormalne vrijednosti nalaza ispitivanja krvi i jetrene funkcije i aseptički meningitis (vidjeti dio 4.8.). Sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine te može, rijetko, dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije i multiorganskog zatajenja. Važno je napomenuti da rane manifestacije preosjetljivosti (na primjer vrućica, limfadenopatija) mogu biti prisutne, iako osip nije vidljiv. Ako su prisutni takvi znakovi i simptomi, stanje bolesnika trenutno treba procijeniti te prekinuti s primjenom lamotrigina, ukoliko se ne može utvrditi neka druga etiologija.

U većini slučajeva aseptički se meningitis povlači s prestankom uzimanja lijeka, ali se u određenom broja bolesnika opet javlja ponovnim uvođenjem lamotrigina u terapiju. Ponovno izlaganje lamotriginu rezultira naglim povratom, u pravilu, još težih simptoma. Bolesnicima koji su s uzimanjem lamotrigina prekinuli zbog aseptičkog meningitisa u prethodnom liječenju, ne smije se ponovno uvesti lamotrigin u terapiju.

Kliničko pogoršanje i rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje su prijavljeni u bolesnika liječenih AED-ima u nekoliko indikacija. Meta analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja AED-a je također pokazala malo povišen rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika izazvanog lamotriginom.

Stoga je potrebno pratiti bolesnike zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njegovateljima bolesnika) mora se savjetovati da potraže medicinski savjet, ako se pojave znakovi suicidalnih ideja i ponašanja.

U bolesnika s bipolarnim poremećajem može doći do pogoršanja depresivnih simptoma i/ili pojave suicidalnosti, bez obzira uzimaju li lijekove za bipolarni poremećaj ili ne, uključujući i lamotrigin. Stoga se bolesnici koji uzimaju lamotrigin za bipolarni poremećaj moraju pomno pratiti radi kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i suicidalnosti, osobito na početku liječenja ili u trenutku promjena doze. Pojedini bolesnici, kao što su osobe s anamnezom suicidalnog ponašanja ili misli, mlađe odrasle osobe i bolesnici koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, mogu biti pod povišenim rizikom od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, te moraju biti pažljivo praćeni tijekom liječenja.

Potrebno je razmotriti promjene terapijskog režima, uključujući mogući prekid uzimanja lijeka, u bolesnika s anamnezom kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i/ili pojavom suicidalnih ideja/ponašanja, osobito ako su ovi simptomi teški, imaju nagli nastup te ako nisu bili dio bolesnikovih simptoma prilikom javljanja liječniku.

Hormonski kontraceptivi

Učinci hormonskih kontraceptiva na djelotvornost lamotrigina

Primjena kombinacije etinilestradiol/levonorgestrela (30 µg/150 µg) otprilike dvostruko povećava klirens lamotrigina, što rezultira sniženim vrijednostima lamotrigina (vidjeti dio 4.5.). Sniženje vrijednosti lamotrigina se povezuje s gubitkom kontrole napadaja. Nakon titracije doze, više doze održavanja lamotrigina (za čak dvostruko), biti će potrebne u većini slučajeva za postizanje maksimalnog terapijskog odgovora. Kada se prekida primjena hormonskih kontraceptiva, klirens lamotrigina može biti prepolovljen. Povišene koncentracije lamotrigina mogu biti povezane s nuspojavama ovisnim o dozi. S obzirom na spomenuto, potrebno je adekvatno pratiti bolesnike.

Kod žena koje još ne uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina, a uzimaju hormonske kontraceptive koji uključuju jedan tjedan neaktivnog liječenja, pojaviti će se postupna prolazna povišenja vrijednosti lamotrigina tijekom tjedna neaktivnog liječenja (vidjeti dio 4.2.). Varijacije u vrijednostima lamotrigina u ovakvim slučajevima mogu biti povezane s nuspojavama. Stoga je potrebno razmotriti primjenu kontracepcije bez tjedna neaktivne terapije, kao terapiju “prve linije” (na primjer, stalna primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonskih metoda).

Interakcije između drugih oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja i lamotrigina nisu proučavane, iako mogu slično utjecati na farmakokinetičke parametre lamotrigina.

Učinci lamotrigina na djelotvornost hormonskih kontraceptiva

Interakcijska studija na 16 zdravih dobrovoljaca pokazala je da, kada se lamotrigin i hormonski kontraceptivi (kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel) primjenjuju u kombinaciji, postoji umjeren porast klirensa levonorgestrela i promjene u FSH i LH u serumu (vidjeti dio 4.5.). Utjecaj ovih promjena na ovulacijsku aktivnost jajnika nije poznat. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da ove promjene rezultiraju smanjenim kontraceptivnim učinkom u pojedinih bolesnica koje uzimaju hormonske pripravke s lamotriginom. Stoga je potrebno uputiti bolesnice da odmah prijave promjene u menstrualnom ciklusu, tj. pojavu probojnog krvarenja.

Dihidrofolat-reduktaza

Lamotrigin ima slab inhibicijski učinak na reduktazu dihidrofolne kiseline. Stoga, postoji mogućnost interferencije s metabolizmom folata tijekom dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.6.). Međutim, tijekom produljenog uzimanja u ljudi, lamotrigin nije uzrokovao značajne promjene u koncentraciji hemoglobina, prosječnom korpuskularnom volumenu ili koncentracijama folata u serumu i u eritrocitima do 1 godine primjene, niti promjene koncentracije folata u eritrocitima do 5 godina primjene lijeka.

Zatajenje bubrega

U studijama jednokratnih doza na ispitanicima s terminalnim zatajenjem bubrega, koncentracije lamotrigina u plazmi nisu se značajno promijenile. Međutim, očekuje se nakupljanje glukuronidnog metabolita; stoga je potreban oprez u liječenju bolesnika sa zatajenjem bubrega.

EKG tipa Brugada sindroma

U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljeni su aritmogeni poremećaji ST-segmenta i T-vala te obrazac na EKG-u tipičan za Brugadin sindrom. Primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti u bolesnika s Brugadinim sindromom.

Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljen je HLH (vidjeti dio 4.8). HLH karakteriziraju znakovi i simptomi kao što su vrućica, osip, neurološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, visoke serumske vrijednosti feritina, hipertrigliceridemija te poremećaji jetrene funkcije i koagulacije. Simptomi se obično javljaju unutar 4 tjedna od početka liječenja. HLH može biti opasan po život.

Bolesnike treba upozoriti na simptome povezane s HLH-om te im treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se tijekom liječenja lamotriginom pojavi bilo koji od tih simptoma.

Potrebno je odmah ocijeniti bolesnike u kojih se pojave navedeni znakovi i simptomi te razmotriti dijagnozu HLH-a. Primjenu lamotrigina treba odmah prekinuti, osim u slučajevima u kojima se može utvrditi neka druga etiologija.

Bolesnici koji uzimaju druge pripravke koji sadrže lamotrigin

Lamotrigin se ne smije primjenjivati u bolesnika koji se trenutno liječe s nekim drugim pripravkom koji sadrži lamotrigin bez konzultacija s liječnikom.

Razvoj djece

Nema podataka o učinku lamotrigina na rast, seksualno sazrijevanje te kognitivni, emocionalni i bihevioralni razvoj djece.

Mjere opreza koje se odnose na epilepsiju

Kao i kod drugih AED-a, naglo povlačenje lamotrigina može izazvati povratak napadaja ('rebound' učinak). Doza lamotrigina se mora postupno snižavati tijekom razdoblja od dva tjedna, osim ako pitanja sigurnosti (na primjer osip), ne zahtijevaju nagli prekid.

U literaturi postoje podaci koji potvrđuju da teške konvulzije, uključujući *status epilepticus*, mogu dovesti do rbdomiolize, multiorganske disfunkcije te diseminirane intravaskularne koagulacije, ponekad sa smrtnim ishodom. Slični su se slučajevi pojavili vezani uz primjenu lamotrigina.

Može se primijetiti klinički značajno pogoršanje učestalosti napadaja umjesto poboljšanja. U bolesnika s više od jednog tipa napadaja, primijećeni pozitivni učinci kontrole za jedan tip napadaja moraju se usporediti s obzirom na svako primijećeno pogoršanje u drugom tipu napadaja. Mioklonički napadaji mogu se pogoršati primjenom lamotrigina.

Pojedini podaci ukazuju da je odgovor na kombinaciju s enzimskim induktorima slabiji nego na kombinaciju s antiepilepticima koji ne induciraju enzime. Razlog nije jasan.

Kod djece koja uzimaju lamotrigin za liječenje tipičnih apsans napadaja, možda neće biti moguće u svih bolesnika održati djelotvornost.

Mjere opreza koje se odnose na bipolarni poremećaj

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Liječenje antidepresivima je povezano s povećanim rizikom od suicidalnih misli i ponašanja kod djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

ARVIND tablete sadrže laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

ARVIND tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcijske studije provedene su samo na odraslima.

UDP-glukuronil-transferaze su prepoznate kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Ne postoje dokazi da lamotrigin izaziva klinički značajnu indukciju ili inhibiciju jetrenih oksidacijskih enzima koji metaboliziraju lijek te nije vjerojatna pojava interakcije između lamotrigina i lijekova koji se metaboliziraju putem citokrom P450 enzima. Lamotrigin može inducirati vlastiti metabolizam, ali učinak je umjeren te se ne čini da ima značajne kliničke posljedice.

Tablica 6.: Učinci drugih lijekova na glukuronidaciju lamotrigina

Lijekovi koji značajno inhibiraju glukuronidaciju lamotrigina	Lijekovi koji značajno induciraju glukuronidaciju lamotrigina	Lijekovi koji značajno ne inhibiraju i ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina
valproat	fenitoin karbamazepin primidon fenobarbiton rifampicin lopinavir/ritonavir etinilestradiol/levonorgestrel u kombinaciji** atazanavir/ritonavir *	okskarbazepin felbamat gabapentin levetiracetam pregabalin topiramat zonisamid litij bupropion olanzapin aripiprazol

* Za smjernice o doziranju (vidjeti dio 4.2.)

** Drugi oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje nisu ispitivani, iako mogu imati sličan utjecaj na farmakokinetičke parametre lamotrigina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Interakcije koje uključuju antiepileptike

Valproat, koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, smanjuje metabolizam lamotrigina te povećava, skoro dvostruko, prosječni poluživot lamotrigina. U bolesnika koji istodobno primaju terapiju s valproatom, mora se primjenjivati odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2.).

Pojedini AED-ovi (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji induciraju jetrene enzime koji metaboliziraju lijek, induciraju i glukuronidaciju lamotrigina, te pojačavaju metabolizam lamotrigina. U bolesnika koji istodobno primaju terapiju fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili primidonom, potrebno je primijeniti odgovarajući način liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Zabilježeni su simptomi od strane središnjeg živčanog sustava, uključujući omaglicu, ataksiju, diplopiju, zamućen vid i mučninu u bolesnika koji uzimaju karbamazepin nakon uvođenja lamotrigina. Ovi događaji se obično rješavaju kada se snizi doza karbamazepina. Sličan učinak je primijećen tijekom ispitivanja lamotrigina i okskarbazepina na zdravim dobrovoljcima, ali nije ispitivan učinak sniženja doze.

U literaturi su zabilježeni slučajevi sniženih vrijednosti lamotrigina, kada je lamotrigin davan u kombinaciji s okskarbazepinom. Međutim, u prospektivnoj studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima, uz primjenu doza od 200 mg lamotrigina i 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin nije promijenio metabolizam lamotrigina i lamotrigin nije promijenio metabolizam okskarbazepina. Stoga, kod bolesnika koji primaju istodobnu terapiju s okskarbazepinom, mora se primijeniti režim liječenja za dodatnu terapiju lamotriginom bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.2.).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, pokazalo se da istodobna primjena felbamata (1200 mg dvaput dnevno), s lamotriginom (100 mg dvaput dnevno 10 dana) nema klinički značajne učinke na farmakokinetiku lamotrigina.

Na osnovi retrospektivne analize vrijednosti u plazmi u bolesnika koji su primali lamotrigin i s i bez gabapentina, gabapentin nije pokazao promjenu klirensa lamotrigina.

Potencijalne interakcije između levetiracetama i lamotrigina ocjenjivane su procjenom koncentracija u serumu obaju lijekova tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja. Ovi podaci ukazuju da lamotrigin ne utječe na farmakokinetiku levetiracetama i da levetiracetam ne utječe na farmakokinetiku lamotrigina.

Na najniže plazmatske koncentracije lamotrigina, pri stanju ravnoteže, nije utjecala istodobna primjena pregabalina (200 mg, tri puta dnevno). Ne postoje farmakokinetičke interakcije između lamotrigina i pregabalina.

Primjena topiramata nije rezultirala promjenama u koncentracijama lamotrigina u plazmi. Primjena lamotrigina rezultirala je porastom od 15% u koncentracijama topiramata.

U ispitivanju bolesnika s epilepsijom, istodobna primjena zonisamida (200 do 400 mg/dan) s lamotriginom (150 do 500 mg/dan) tijekom 35 dana, nije imala značajan učinak na farmakokinetiku lamotrigina.

Iako su prijavljene promjene u koncentracijama drugih AED-a u plazmi, kontrolirane studije nisu dokazale da lamotrigin utječe na koncentracije istodobno primjenjivanih AED-a u plazmi. Dokazi iz *in vitro* studija pokazuju da lamotrigin ne dislocira druge AED-e s mjesta vezanja na proteine.

Interakcije koje uključuju druge psihoaktivne lijekove

Farmakokinetika litija nakon primjene 2 g bezvodnog litij glukonata, koji je primjenjivan dvaput dnevno tijekom šest dana, u 20 zdravih subjekata, nije se promijenila istodobnom primjenom 100 mg/dan lamotrigina.

Višestruke oralne doze bupropiona nisu imale statistički značajne učinke na farmakokinetiku jednokratne doze lamotrigina u 12 subjekata te su pokazale samo blagi porast AUC-a lamotrigin glukuronida.

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima, 15 mg olanzapina snizilo je AUC i C_{max} lamotrigina za prosječno 24% odnosno 20%, tim redoslijedom. Općenito se ne očekuje da bi takav učinak bio klinički značajan. Lamotrigin u dozi od 200 mg nije imao utjecaja na farmakokinetiku olanzapina.

Višestruke oralne doze lamotrigina od 400 mg dnevno nisu imale klinički značajan učinak na farmakokinetiku jednokratne doze od 2 mg risperidona na 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Nakon istodobne primjene 2 mg risperidona s lamotriginom, 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je somnolenciju, u usporedbi s jednim ispitanikom od 20 kada je risperidon davan sam, odnosno niti jednim kada je lamotrigin primjenjivan sam.

U ispitivanju na 18 odraslih bolesnika s bipolarnim I poremećajem koji su dobivali utvrđeni režim lamotrigina (100-400 mg/dan), doze aripiprazola su povećavane od 10 mg/dan do ciljnih 30 mg/dan kroz period od 7 dana te održavane jednom dnevno kroz idućih 7 dana. Primijećeno je prosječno smanjenje od oko 10% vrijednosti C_{max} i AUC lamotrigina. Nije za očekivati da je opseg ovog učinka od kliničkog značaja.

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje lamotriginovog primarnog metabolita, 2-N-glukuronida, bilo minimalno inhibirano istodobnom inkubacijom s amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom. Ova ispitivanja također su pokazala da nije vjerojatno da se metabolizam lamotrigina inhibira klopazinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertralinom ili trazodonom. Nadalje, studija metabolizma bufuralola, na preparatima mikrosoma ljudske jetre, pokazala je da lamotrigin ne smanjuje klirens lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2D6.

Interakcije koje uključuju hormonske kontraceptive

Učinak hormonskih kontraceptiva na farmakokinetiku lamotrigina

U ispitivanju u 16 ženskih dobrovoljaca, doziranje od 30 µg etinilestradiola/150 µg levonorgestrela u kombiniranoj oralnoj kontracepcijskoj tableti izazvalo je otprilike dvostruki porast oralnog klirensa lamotrigina, što je rezultiralo prosječnim sniženjem od 52% za AUC i 39% za C_{max} lamotrigina.

Koncentracije lamotrigina u serumu povećale su se tijekom tjedna neaktivnog liječenja (uključujući tjedan bez kontraceptiva), a koncentracije prije doziranja bile su, na kraju tjedna neaktivnog liječenja, u prosjeku, oko dvostruko više nego tijekom istodobne terapije (vidjeti dio 4.4.). Nije potrebno prilagođavanje doze prema smjernicama preporučene eskalacije doze za lamotrigin na osnovu same primjene hormonskih kontraceptiva, već će biti potrebno povećanje ili sniženje doze održavanja lamotrigina u većini slučajeva kada se počinje ili prekida s hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.2.).

Učinak lamotrigina na farmakokinetiku hormonskih kontraceptiva

U ispitivanju kod 16 ženskih dobrovoljaca, doza od 300 mg lamotrigina pri stanju stabilne ravnoteže nije imala utjecaj na farmakokinetiku komponente etinilestradiola u kombiniranoj kontracepcijskoj tableti. Primijećen je umjeren porast oralnog klirensa komponente levonorgestrela, što je rezultiralo prosječnim sniženjem od 19% AUC-a i 12% C_{max} -a levonorgestrela. Mjerenje FSH, LH i estradiola u serumu tijekom studije ukazalo je na određeni stupanj gubitka supresije hormonske aktivnosti jajnika kod pojedinih žena, iako je mjerenje progesterona u serumu pokazalo da nije bilo hormonskih dokaza ovulacije niti kod jedne od 16 ispitanica. Utjecaj umjerenog rasta klirensa levonorgestrela i promjene FSH i LH u serumu na ovulacijsku aktivnost jajnika nije poznat (vidjeti dio 4.4.). Nisu ispitivani učinci različitih doza lamotrigina osim doze od 300 mg/dan, niti su provedene studije drugih hormonskih pripravaka za žene.

Interakcije koje uključuju druge lijekove

U ispitivanju na 10 muških dobrovoljaca, rifampicin je povećao klirens te smanjio poluživot lamotrigina zbog indukcije jetrenih enzima odgovornih za glukuronidaciju. U bolesnika na istodobnoj terapiji s rifampicinom, mora se primijeniti odgovarajući način liječenja (vidjeti dio 4.2.).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, lopinavir/ritonavir su otprilike prepolovili koncentracije lamotrigina u plazmi, vjerojatno putem indukcije glukuronidacije. U bolesnika na istodobnoj terapiji lopinavirom/ritonavir mora se primijeniti odgovarajući način liječenja (vidjeti dio 4.2.).

U ispitivanju na odraslim zdravim dobrovoljcima, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg), primjenjivani tijekom 9 dana, smanjili su plazmatske AUC za u prosjeku 32% i C_{max} za u prosjeku 6% za lamotrigin



(jedna doza od 100 mg). U bolesnika koji primaju istodobno liječenje atazanavirom/ritonavirom, mora se primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Podaci iz *in vitro* evaluacijske studije pokazuju da je lamotrigin, no ne i metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog transportera 2 (OCT 2 od engl. *organic transporter 2*) pri potencijalno klinički značajnim koncentracijama. Ovi podaci pokazuju da je lamotrigin potentniji *in vitro* kao inhibitor OCT-a 2 u odnosu na cimetidin uz referentne IC50 vrijednosti od 53,8 μ M odnosno 186 μ M, tim redoslijedom. Istodobna primjena lamotrigina s lijekovima koji se izlučuju putem bubrega kao supstrati OCT-a 2 (npr. metformin, gabapentin i vareniklin) mogu rezultirati povišenim razinama tih lijekova u plazmi. Klinička značajnost navedenih podataka nije do sada jasno definirana no mora se posebno pripaziti kod bolesnika koji istodobno uzimaju ove lijekove.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Opći rizik povezan s antiepilepticima

Ženama u reproduktivnoj dobi potrebno je pružiti specijalistički savjet. Potreba za liječenjem AED-ima se mora revidirati ako žena planira trudnoću. Žene koje se liječe od epilepsije moraju izbjegavati nagli prekid terapije AED-ima, s obzirom da on može dovesti do “probojnih” napadaja koji mogu imati teške posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Rizik od kongenitalnih malformacija se dvostruko ili trostruko povećava kod potomstva majki liječenih AED-ima u usporedbi s očekivanom incidencijom u općoj populaciji od oko 3%. Najčešće prijavljena oštećenja su rascjep usne, kardiovaskularne malformacije i oštećenja neuralne cijevi. Terapija višestrukim AED-ima je povezana s višim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju te se stoga kada god je moguće, treba primijeniti monoterapija.

Rizik povezan s lamotriginom

Trudnoća

U postmarketinškim podacima iz nekoliko prospektivnih registara trudnoće zabilježeni su ishodi kod više od 2000 žena izloženih monoterapiji lamotriginom tijekom prvog tromjesečja trudnoće. U cjelini, ovi podaci ne upućuju na znatno povećanje rizika od velikih kongenitalnih malformacija, iako su podaci još uvijek nedovoljni kako bi se isključilo umjereno povećanje rizika za rascjep usne. Studije na životinjama pokazale su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Ako se terapija lamotriginom smatra neophodnom tijekom trudnoće, preporučuje se najniža moguća terapijska doza.

Lamotrigin ima blagi inhibicijski učinak na reduktazu dihidrofolne kiseline te stoga teoretski može dovesti do povećanog rizika od embriofetalnog oštećenja sniženjem vrijednosti folne kiseline (vidjeti dio 4.4.). Kada se planira trudnoća i tijekom rane trudnoće, potrebno je razmotriti dodatni unos folne kiseline.

Fiziološke promjene tijekom trudnoće mogu utjecati na vrijednosti lamotrigina i/ili terapijski učinak. Prijavljene su snižene vrijednosti lamotrigina u plazmi tijekom trudnoće s potencijalnim rizikom od gubitka kontrole napadaja. Nakon poroda, vrijednosti lamotrigina mogu se rapidno povisiti, s rizikom od nastanka nuspojava povezanih s dozom. Zato se koncentracije lamotrigina u serumu moraju pratiti prije, tijekom i nakon trudnoće, kao i kratko nakon poroda. Prema potrebi, doza se mora prilagoditi za održavanje koncentracija lamotrigina u serumu na istoj razini kao i prije trudnoće ili prilagoditi prema kliničkom odgovoru. Nadalje, nakon poroda moraju se pratiti nuspojave povezane s dozom lijeka.

Dojenje

Zabilježeno je da lamotrigin prelazi u majčino mlijeko u visoko varijabilnim koncentracijama što rezultira u ukupnim razinama lamotrigina kod dojenčadi do otprilike 50% razine lamotrigina kod majke. Stoga,

kod neke dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom, serumske koncentracije lamotrigina mogu doseći razine pri kojima se javlja farmakološki učinak.

Potencijalnu dobrobit dojenja treba odvagati u odnosu na potencijalne rizike od nuspojava u dojenčadi. Ako žena odluči dojitij tijekom terapije lamotriginom, potrebno je pratiti dojenče zbog mogućih nuspojava, kao što su sedacija, osip i malen prirast tjelesne težine.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu otkrila negativne učinke lamotrigina na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom da postoje individualne varijacije u reakciji na sve oblike terapija AED-ima, bolesnici koji uzimaju lamotigin za liječenje epilepsije moraju se posavjetovati s liječnikom o specifičnim pitanjima glede upravljanja vozilima i epilepsije.

Nisu provedene studije učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Dvije su studije na dobrovoljcima pokazale da se učinak lamotrigina na finu vizualnu motoričku koordinaciju, pokrete očiju, zanošenje tijela i subjektivne sedacijske učinke nije razlikovao od učinka placeba. U kliničkim ispitivanjima nuspojava lamotrigina prijavljene su nuspojave neurološke prirode kao što su omaglica i diplopija. Stoga, bolesnici moraju vidjeti kako terapija lamotriginom utječe na njih prije upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave za epilepsiju i za indikaciju bipolarnog poremećaja temelje se na dostupnim podacima iz kontroliranih kliničkih studija i ostalih kliničkih iskustava, te su prikazane u dolje navedenoj tablici. Kategorije učestalosti proizašle su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja (monoterapija epilepsije (oznaka †) i bipolarni poremećaj (oznaka §)). Kada se kategorije učestalosti razlikuju među kliničkim ispitivanjima epilepsije i bipolarnog poremećaja prikazuju se najkonzervativnije učestalosti. Međutim, kada nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, kategorije učestalosti su dobivene iz ostalih kliničkih iskustava.

Sljedeća konvencija se koristi u klasifikaciji nuspojava - vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Nuspojava</u>	<u>Učestalost</u>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	hematološke abnormalnosti ¹ uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu hemofagocitna limfocitocitoza (HLH) limfadenopatija ¹ , pseudolinfom	<u>Vrlo rijetko</u> <u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>	sindrom preosjetljivosti ² (uključujući simptome kao što su vrućica, limfadenopatija, edem lica, abnormalnosti krvi i jetre, diseminirana intravaskularna koagulacija, multiorgansko zatajenje) hipogamaglobulinemija	<u>Vrlo rijetko</u> <u>Nepoznato</u>
<u>Psijhijatrijski poremećaji</u>	agresija, razdražljivost	<u>Često</u>

H A L M E D
06 - 12 - 2023
O D O B R E N O

<u>Klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Nuspojava</u>	<u>Učestalost</u>
	konfuzija, halucinacije, tikovi (motorički i/ili glasovni tikovi)	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	glavobolja ^{†§} somnolencija ^{†§} , omaglica ^{†§} , tremor [†] , nesаница [†] , agitiranost [§] ataksija [†] nistagmus [†] nestabilnost, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti ³ , ekstrapiramidni učinci, koreoatetoza [†] , porast učestalosti napadaja aseptični meningitis (vidjeti dio 4.4.)	<u>Vrlo često</u> <u>Često</u> <u>Manje često</u> <u>Rijetko</u> <u>Vrlo rijetko</u> <u>Rijetko</u>
<u>Poremećaji oka</u>	diplopija [†] , zamućen vid [†] konjunktivitis	<u>Manje često</u> <u>Rijetko</u>
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	mučnina [†] , povraćanje [†] , proljev [†] , suha usta [§]	<u>Često</u>
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	zatajenje jetre, disfunkcija jetre ⁴ , povišene vrijednosti jetrenih enzima	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	osip na koži ^{5 †§} reakcija fotoosjetljivosti Stevens–Johnsonov sindrom [§] toksična epidermalna nekroliza reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima	<u>Vrlo često</u> <u>Manje često</u> <u>Rijetko</u> <u>Vrlo rijetko</u> <u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	artralgija [§] reakcije slične lupusu	<u>Često</u> <u>Vrlo rijetko</u>
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	umor [†] , bol [§] , bol u leđima [§]	<u>Često</u>

Opis odabranih nuspojava

¹ Hematološke abnormalnosti i limfadenopatija mogu ili ne moraju biti povezane sa sindromom preosjetljivosti (vidjeti: Poremećaji imunološkog sustava).

² Osip je također prijavljen kao dio sindroma preosjetljivosti, povezanog s različitim sistemskim simptomima kao što su vrućica, limfadenopatija, edem lica i abnormalnosti krvi i jetre. Sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine te može, rijetko, dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije i multiorganskog zatajenja. Važno je napomenuti da rane manifestacije preosjetljivosti (na primjer, vrućica,

limfadenopatija), mogu biti prisutne, iako osip nije vidljiv. Ako su prisutni takvi znakovi i simptomi, stanje bolesnika se mora odmah procijeniti, a primjena lamotrigina prekinuti, ukoliko se ne može utvrditi neka druga etiologija reakcije preosjetljivosti.

³ O ovim se učincima izvještavalo tijekom ostalih kliničkih iskustava. Prijavljeno je da lamotrigin može pogoršati simptome parkinsonizma u bolesnika s postojećom Parkinsonovom bolešću, a zabilježeni su i izolirani slučajevi ekstrapiramidnih učinaka te koreoatetoze kod bolesnika bez ove bolesti.

⁴ Disfunkcija jetre obično je povezana s reakcijama preosjetljivosti, ali prijavljeni su izolirani slučajevi bez jasnih znakova preosjetljivosti.

⁵ Tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih osoba osip na koži se pojavio u 8-12% ispitanika koji su uzimali lamotrigin te u 5-6% ispitanika na placebo. U 2% bolesnika, zbog osipa na koži, došlo je do prekida liječenja lamotriginom. Osip, izgledom obično makulopapularni, općenito se pojavljuje unutar 8 tjedana od početka liječenja i rješava se prekidom uzimanja lamotrigina (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su ozbiljni, potencijalno po život opasni osipi na koži, uključujući Stevens–Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom). Iako se većina oporavi nakon prekida liječenja lamotriginom, pojedini bolesnici imaju ireverzibilne ožiljke, a postoje i rijetki smrtni slučajevi (vidjeti dio 4.4.).

Ukupni rizik od pojave osipa doima se usko povezan s:

- visokim početnim dozama lamotrigina te prekoračenjem preporučene eskalacije doze lamotrigina (vidjeti dio 4.2.)
- istodobnom primjenom valproata (vidjeti dio 4.2.).

Također je prijavljen osip kao dio sindroma preosjetljivosti povezanog s varijabilnim uzorkom sistemskih simptoma (vidjeti *Poremećaji imunološkog sustava*).

Prijavljeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju u bolesnika na dugotrajnom liječenju lamotriginom. Nije poznat točan mehanizam utjecaja lamotrigina na metabolizam kostiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#)

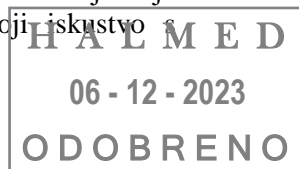
4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

Prijavljen je akutni unos doza 10 do 20 puta većih od maksimalne terapijske doze, uključujući smrtno slučajevne. Predoziranje je rezultiralo simptomima koji uključuju nistagmus, ataksiju, poremećaj svijesti, generalizirane toničko-kloničke grčeve (*grand mal* napadaj) i komu. U predoziranih bolesnika također je uočeno proširenje QRS kompleksa (kašnjenje intraventrikularnog provođenja). Proširenje QRS kompleksa veće od 100 ms može biti povezano s težim stupnjem toksičnosti.

Liječenje

U slučaju predoziranja, bolesnik se mora primiti u bolnicu te mu se mora pružiti odgovarajuće suportivno liječenje. Ako je indicirano, potrebno je provesti liječenje s ciljem smanjenja apsorpcije (aktivni ugljen). Daljnje liječenje treba provoditi kako je klinički indicirano, uzimajući u obzir potencijalne učinke na srčanu provodljivost (vidjeti dio 4.4.). Može se razmotriti primjena intravenskih lipida za liječenje kardiotoksičnosti koja nedovoljno dobro odgovara na natrijev bikarbonat. Ne postoji iskustvo s



hemodijalizom kao metodom liječenja predoziranja. U šest dobrovoljaca sa zatajenjem bubrega, 20% lamotrigina bilo je uklonjeno iz tijela tijekom 4-satne hemodijalize (vidjeti dio 5.2.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX09

Mehanizam djelovanja

Rezultati farmakoloških studija ukazuju da je lamotrigin o primjeni i naponu ovisan blokator natrijevih kanala reguliranih naponom. Inhibira postojano repetitivno „okidanje“ neurona te inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitter koji igra ključnu ulogu u stvaranju epileptičnih konvulzija). Ovi učinci vjerojatno sudjeluju u antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Za razliku od toga, mehanizam putem kojeg lamotrigin ima terapijsko djelovanje u bipolarnom poremećaju nije utvrđen, iako se interakcija s natrijevim kanalima reguliranim naponom čini važnom.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima namijenjenim procjeni učinaka lijekova na središnji živčani sustav, rezultati dobiveni tijekom primjene doza od 240 mg lamotrigina na zdravim dobrovoljcima nisu se razlikovali od placeba, dok je i 1000 mg fenitoina i 10 mg diazepama značajno narušilo finu vizualnu motoričku koordinaciju i pokrete oka, povećalo zanošenje tijela, te proizvelo subjektivni sedativni učinak.

U drugoj studiji, jednokratne oralne doze od 600 mg karbamazepina značajno su narušile finu vizualnu motoričku koordinaciju i pokrete oka, s povećanjem zanošenja tijela i porastom srčane frekvencije, dok se rezultati s lamotriginom pri dozama od 150 mg i 300 mg nisu razlikovali od placeba.

Klinička djelotvornost i sigurnost u djece u dobi od 1 do 24 mjeseca

Djelotvornost i sigurnost kombinirane terapije u parcijalnim konvulzijama u bolesnika od 1 do 24 mjeseca starosti su ocjenjivani u maloj dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji prekida. Liječenje je započeto na 177 ispitanika, s titracijom doze sličnom kao za djecu od 2 do 12 godina. Lamotrigin tablete od 2 mg su najniža dostupna jačina, stoga je standardni način doziranja u pojedinim slučajevima prilagođen tijekom faze titracije (na primjer, primjenom tablete od 2 mg svaki drugi dan kada je izračunata doza bila niža od 2 mg). Vrijednosti u serumu su mjerene na kraju 2. tjedna titracije te daljnja doza ili nije bila povišena ili je bila snižena ako je koncentracija prelazila 0,41 µg/ml, očekivanu koncentraciju kod odraslih osoba u ovoj vremenskoj točki. Sniženje doze do 90% je bilo potrebno kod pojedinih bolesnika na kraju 2. tjedna. Trideset osam bolesnika s odgovorom (> 40% smanjenje u učestalosti konvulzija) randomizirano je na placebo ili nastavak primjene lamotrigina. Udio ispitanika s neuspješnim liječenjem bio je 84% (16/19) uz placebo i 58% (11/19) uz lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%, CI 95% -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

Ukupno 256 ispitanika između 1 i 24 mjeseca starosti izloženo je lamotriginu u rasponu doze od 1 i 15 mg/kg/dan do 72 tjedna. Profil sigurnosti lamotrigina kod djece od 1 mjeseca do 2 godine starosti bio je sličan kao kod starije djece, osim što je klinički značajno pogoršanje konvulzija (>=50%) prijavljeno češće u djece mlađe od 2 godine (26%) u usporedbi sa starijom djecom (14%).

Klinička djelotvornost i sigurnost u Lennox-Gastautovom sindromu

Nema podataka za monoterapiju u slučaju konvulzija povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom.

Klinički učinak u prevenciji promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim poremećajem

Učinak lamotrigina u prevenciji epizoda promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim I poremećajem ocjenjivan je u dvije studije.

H A L M E D
06 - 12 - 2023
ODOBRENO

Studija SCAB2003 bila je multicentrična, dvostruko slijepa, dvostruko maskirana, placebom i litijem kontrolirana, randomizirana procjena fiksne doze u dugotrajnoj prevenciji relapsa i recidiva depresije i/ili manije u bolesnika s bipolarnim I poremećajem, koji su nedavno ili u tom trenutku imali veliku depresivnu epizodu. Kada su jednom stabilizirani uz primjenu monoterapije lamotriginom ili uz kombiniranu terapiju lamotriginom, bolesnici su slučajnim odabirom svrstani u jednu od pet skupina liječenja: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dan), litij (serumske vrijednosti od 0,8 do 1,1 mmol/l) ili placebo maksimalno 76 tjedana (18 mjeseci). Primarni ishod ispitivanja bio je "vrijeme do intervencije na epizodu promjene raspoloženja" (TIME od engl. *Time to Intervention for a Mood Episode*), gdje su intervencije bile dodatna farmakoterapija ili elektrokonvulzivna terapija (EKT). Studija SCAB2006 imala je sličan dizajn kao studija SCAB2003, ali se od nje razlikovala po procjeni fleksibilne doze lamotrigina (100 do 400 mg/dan), te je uključivala bolesnike s bipolarnim I poremećajem, koji su nedavno ili upravo imali maničnu epizodu. Rezultati su prikazani u tablici 7.

Tablica 7.: Sažetak rezultata iz studija koje su ispitivale učinak lamotrigina u prevenciji epizoda promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim I poremećajem

Udio bolesnika bez događaja u 76. tjednu						
	Studija SCAB2003 Bipolarni I poremećaj			Studija SCAB2006 Bipolarni I poremećaj		
Kriteriji uključivanja	Velika depresivna epizoda			Velika manična epizoda		
	Lamotrigin	Litij	Placebo	Lamotrigin	Litij	Placebo
Bez intervencije	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
„Log“ ocjenjivački test p-vrijednosti	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez depresije	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
„Log“ ocjenjivački test p-vrijednosti	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Bez manije	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
„Log“ ocjenjivački test p-vrijednosti	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

U suportivnoj analizi vremena do prve depresivne epizode i vremena do prve manične/hipomanične epizode ili kombinirane epizode, bolesnici liječeni lamotriginom imali su značajno dulje vrijeme do prve depresivne epizode u odnosu na bolesnike na placebo, a razlika u liječenju s obzirom na vrijeme do manične/hipomanične ili kombinirane epizode nije bila statistički značajna.

Djelotvornost lamotrigina u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja nije adekvatno ispitivana.

Studija učinka lamotrigina na srčanu provodljivost

Ispitivanje na zdravim odraslim dobrovoljcima ocjenjivalo je učinak ponovljenih doza lamotrigina (do 400 mg/dan) na srčanu provodljivost, što je ocjenjivano pomoću 12-kanalnog EKG-a. Nije bilo klinički značajnog učinka lamotrigina na QT-interval u usporedbi s placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lamotrigin se brzo i u potpunosti apsorbira iz crijeva bez značajnog metabolizma prvog prolaza. Maksimalne koncentracije u plazmi pojavljuju se oko 2,5 sata nakon oralne primjene lamotrigina. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije je malo odgođeno nakon hrane, ali bez utjecaja na stupanj apsorpcije. Postoji značajna inter-individualna varijacija maksimalnih koncentracija pri stanju stabilne ravnoteže, ali koncentracije rijetko variraju u pojedinca.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je oko 55%; nije vjerojatno da će odvajanje s proteina plazme rezultirati toksičnošću. Volumen distribucije je 0,92 do 1,22 l/kg.

Biotransformacija

UDP-glukuronil-transferaze prepoznate su kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Lamotrigin inducira vlastiti metabolizam u skromnoj mjeri, ovisno o dozi. Međutim, ne postoje dokazi da lamotrigin utječe na farmakokinetiku drugih AED-a, a podaci ukazuju da pojava interakcije između lamotrigina i lijekova koji se metaboliziraju putem citokrom P450 enzima nije vjerojatna.

Eliminacija

Klirens plazme kod zdravih osoba je oko 30 ml/min. Klirens lamotrigina je prvenstveno metabolički, s daljnjom eliminacijom glukuronid-konjugiranog konjugata urinom. Manje od 10% se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom. Samo oko 2% materijala povezanog s lamotriginom se izlučuje fecesom. Klirens i poluživot nisu ovisni o dozi. Poluživot u plazmi kod zdravih dobrovoljaca je procijenjen na oko 33 sata (raspon od 14 do 103 sata). U studiji ispitanika s Gilbertovim sindromom, prosječni klirens bio je smanjen za 32% u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, ali vrijednosti ostaju unutar raspona za opću populaciju.

Na poluživot lamotrigina uvelike utječe istodobna primjena drugih lijekova. Prosječni poluživot se smanjuje za oko 14 sati kada se daje s lijekovima koji induciraju glukuronidaciju, kao što su karbamazepin i fenitoin te je povećan do prosječno oko 70 sati kad se istodobno primjenjuju samo s valproatom (vidjeti dio 4.2.).

Linearnost

Farmakokinetika lamotrigina je linearna do 450 mg, najviše ispitivane jednokratne doze.

Posebne skupine bolesnika

Djeca

Klirens prilagođen tjelesnoj težini je viši u djece nego odraslih, s najvišim vrijednostima u djece do pet godina. Poluživot lamotrigina je općenito kraći u djece nego u odraslih s prosječnom vrijednošću od oko 7 sati kada se primjenjuje s lijekovima koji induciraju enzime, kao što su karbamazepin i fenitoin, i povećava se do prosječnih vrijednosti od 45 do 50 sati kad se istodobno primjenjuju samo s valproatom (vidjeti dio 4.2.).

Djeca od 2 do 26 mjeseci

U 143 pedijatrijska bolesnika starosti od 2 do 26 mjeseca, težine 3 do 16 kg, klirens je bio smanjen u usporedbi sa starijom djecom iste tjelesne težine, uz slične oralne doze po kg tjelesne težine, kao u djece starije od 2 godine. Prosječni poluživot je procijenjen na 23 sata u djece mlađe od 26 mjeseci, na lijekovima koji induciraju enzime, 136 sati kod istodobne primjene s valproatom, te 38 sati u onih liječenih bez enzimskih induktora/inhibitora. Inter-individualna varijabilnost za oralni klirens bila je visoka u skupini pedijatrijskih bolesnika od 2 do 26 mjeseci (47%). Predviđene vrijednosti koncentracija u serumu u djece od 2 do 26 mjeseci bile su općenito u istom rasponu kao u starije djece, iako će više C_{max} vrijednosti vjerojatnije biti primijećene kod pojedine djece s tjelesnom težinom ispod 10 kg.

Starije osobe

Rezultati farmakokinetičke analize, uključujući i mlade i starije bolesnike s epilepsijom uključene u ista ispitivanja, pokazali su da se klirens lamotrigina nije promijenio u klinički značajnoj mjeri. Nakon jednokratnih doza, vidljivi klirens se smanjio za 12% s 35 ml/min u dobi od 20 godina, na 31 ml/min u 70. godini. Smanjenje nakon 48 tjedana liječenja bilo je 10%; s 41 na 37 ml/min između skupina mladih i starijih osoba. Nadalje, farmakokinetika lamotrigina ispitivana je na 12 zdravih starijih ispitanika nakon jednokratne doze od 150 mg. Prosječni klirens kod starijih (0,39 ml/min/kg) je u rasponu prosječnih

vrijednosti klirensa (0,31 do 0,65 ml/min/kg), dobivenih u devet studija mlađih odraslih osoba nakon jednokratnih doza od 30 do 450 mg.

Oštećenje bubrega

Dvanaest dobrovoljaca s kroničnim zatajenjem bubrega i daljnjih šest pojedinaca podvrgnutih hemodijalizi dobilo je jednokratnu dozu od 100 mg lamotrigina. Prosječni klirens je bio 0,42 ml/min/kg (kronično zatajenje bubrega), 0,33 ml/min/kg (između hemodijalize) i 1,57 ml/min/kg (tijekom hemodijaliza), u usporedbi s 0,58 ml/min/kg kod zdravih dobrovoljaca. Prosječni poluživot u plazmi bio je 42,9 sata (kronično zatajenje bubrega), 57,4 sata (između hemodijalize) i 13,0 sati (tijekom hemodijaliza), u usporedbi s 26,2 sata kod zdravih dobrovoljaca. U prosjeku, oko 20% (raspon = 5,6 do 35,1) količine lamotrigina prisutne u tijelu eliminirano je tijekom 4-satne hemodijalize. Za ovu skupinu bolesnika, početne doze lamotrigina se moraju zasnivati na istodobnoj primjeni drugih lijekova; smanjene doze održavanja mogu biti učinkovite za bolesnike sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje jetre

Farmakokinetička studija jednokratne doze izvedena je na 24 ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja jetre i 12 zdravih kontrolnih ispitanika. Prosječni klirens lamotrigina bio je 0,31, 0,24 ili 0,10 ml/min/kg u bolesnika sa stupnjem A, B, ili C (klasifikacija prema Child-Pugh) oštećenja jetre tim redoslijedom, u usporedbi s 0,34 ml/min/kg kod zdravih kontrolnih ispitanika. Početne, eskalacijske i doze održavanja moraju se općenito sniziti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U studijama reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali su primijećeni smanjena fetalna tjelesna težina i usporena osifikacija skeleta pri izlaganju vrijednostima nižima ili sličnima očekivanim kliničkim dozama. S obzirom da izlaganje višim vrijednostima nije moglo biti ispitano na životinjama zbog težine toksičnosti za majku, teratogeni potencijal lamotrigina nije ocjenjivan iznad kliničkih vrijednosti izlaganja.

Na štakorima je primijećena pojačana fetalna kao i postnatalna smrtnost, kada je lamotrigin bio primjenjivan tijekom kasne gestacije i u ranom postnatalnom razdoblju. Ovi učinci primijećeni su pri očekivanom kliničkom izlaganju.

Na juvenilnim štakorima, primijećeni su učinak na učenje u „Bielov maze“-ovom testu, malo kašnjenje u balanoprepucijskom razdvajanju i vaginalnoj prohodnosti te smanjeno dobivanje na postnatalnoj tjelesnoj težini u F1 životinja pri izlaganju oko dvostruko višim dozama od terapijskih za odrasle ljude.

Ispitivanja na životinjama nisu otkrili oštećenje plodnosti izazvano lamotriginom. Lamotrigin je snizio vrijednosti fetalne folne kiseline kod štakora. Pretpostavlja se da je manjak folne kiseline povezan s povećanim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija kod životinja kao i kod ljudi.

Lamotrigin je izazvao o dozi ovisnu inhibiciju struje u repu hERG-kanala (org. *hERG channel tail current*) u ljudskim embrionskim stanicama bubrega. IC50 je bio oko devet puta iznad maksimalnih terapijskih koncentracija. Lamotrigin nije izazvao produljenje QT intervala u životinja pri izlaganju oko dva puta višim dozama od maksimalnih terapijskih koncentracija. U kliničkoj studiji nije bilo klinički značajnog učinka lamotrigina na QT interval kod zdravih odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
željezov oksid, žuti (E172)
povidon
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

ARVIND 25 mg i 50 mg tablete: 30 (1x30) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.
ARVIND 100 mg tablete: 30 (2x15) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ARVIND 25 mg tablete: HR-H-142540222
ARVIND 50 mg tablete: HR-H-507583547
ARVIND 100 mg tablete: HR-H-408490908

H A L M E D
06 - 12 - 2023
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopad 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. listopad 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. prosinca 2023.

H A L M E D
06 - 12 - 2023
ODOBRENO