

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lamal 25 mg tablete  
Lamal 50 mg tablete  
Lamal 100 mg tablete  
Lamal 200 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Lamal 25 mg tablete

Jedna Lamal 25 mg tableta sadrži 25 mg lamotrigina.

#### Lamal 50 mg tablete

Jedna Lamal 50 mg tableta sadrži 50 mg lamotrigina.

#### Lamal 100 mg tablete

Jedna Lamal 100 mg tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

#### Lamal 200 mg tablete

Jedna Lamal 200 mg tableta sadrži 200 mg lamotrigina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

#### Lamal 25 mg tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 6 mm.

#### Lamal 50 mg tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 8 mm s urezom na jednoj strani. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

#### Lamal 100 mg tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 10 mm s urezom na jednoj strani. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

#### Lamal 200 mg tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 11 mm s urezom 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

- Dodatno liječenje ili monoterapija parcijalnih i generaliziranih epileptičkih napadaja, uključujući toničko-kloničke napadaje.

- Napadaji povezani s Lennox-Gastautovim sindromom. Lamal se daje kao dodatna terapija, ali može biti i početni antiepileptički lijek kojim se započinje liječenje Lennox-Gastautovog sindroma.

#### Djeca i adolescenti u dobi između 2 i 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 prevladavaju depresivne epizode (vidjeti dio 5.1.).

Lamal nije indiciran u akutnom liječenju maničnih ili depresivnih epizoda.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Ako izračunata doza lamotrigina (npr. u liječenju djece s epilepsijom ili bolesnika s jetrenim oštećenjem) ne odgovara cijeloj tableti, treba primijeniti dozu koja je jednaka manjem broju cijelih tableta.

### Ponovno uvođenje lamotrigina u terapiju

Liječnik treba procijeniti potrebu za postupnim povećavanjem doze do doze održavanja kada se lamotrigin ponovno uvodi u terapiju u bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli uporabu lijeka, budući da je rizik od pojave ozbiljnog osipa povezan s visokim početnim dozama i prekoračenjem preporučenog povišenja doze lamotrigina (vidjeti dio 4.4.). Što je veći interval od uzimanja posljednje doze to je potreban veći oprez pri povećavanju doze do doze održavanja. Kada interval od prekida uzimanja lamotrigina premaši 5 puta vrijeme poluvijeka eliminacije lamotrigina (vidjeti dio 5.2.), u principu je potrebno pridržavati se preporučenog režima doziranja za povećavanje doze do doze održavanja.

Ne preporučuje se ponovno započinjanje liječenja Lamal tabletama u bolesnika koji su liječenje prekinuli zbog osipa povezanog s prethodnim liječenjem lamotriginom, osim u slučaju kada moguća korist primjene lamotrigina jasno nadmašuje rizik.

### ***Epilepsija***

Preporučeno postupno povećanje doze i doze održavanja za odrasle i adolescente starije od 13 godina (Tablica 1.) te za djecu i adolescente u dobi između 2 i 12 godina (Tablica 2.) prikazani su u nastavku teksta.

Zbog rizika od nastanka osipa, početna doza i daljnje povećanje (eskalacija) doze ne smiju se prekoračiti (vidjeti dio 4.4.).

Kada se prekine s istodobnom primjenom drugih antiepileptika ili kada se terapiji lamotriginom dodaju drugi antiepileptici ili neki drugi lijekovi, treba obratiti pozornost na učinak koji to može imati na farmakokinetiku lamotrigina (vidjeti dio 4.5.).

*Tablica 1.: Odrasli i adolescenti u dobi od 13 i više godina – preporučen režim liječenja u epilepsiji*

Režim liječenja	Tjedni 1. + 2.	Tjedni 3.+ 4.	Uobičajena doza održavanja
<b>Monoterapija</b>	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno)	100-200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 50 do 100 mg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne

			postigne optimalan odgovor. U nekih je bolesnika za postizanje optimalnog odgovora potrebna doza od 500 mg/dan.
<b>Kombinirana terapija S valproatom</b> (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.)			
Ovaj način doziranja se primjenjuje s valproatom bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova	12,5 mg/dan (daje se 25mg svaki drugi dan)	25 mg/dan (jednom dnevno)	100-200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 25 do 50 mg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor.
<b>Kombinirana terapija BEZ valproata i S induktorima glukuronidacije lamotrigina</b> (vidjeti dio 4.5.)			
Ovaj način doziranja se primjenjuje bez valproata, ali sa sljedećim lijekovima: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u 2 doze)	200-400 mg/dan (podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 100 mg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor. U nekih je bolesnika za postizanje željenog odgovora potrebna doza od 700 mg/dan.
<b>Kombinirana terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina</b> (vidjeti dio 4.5.)			
Ovaj način doziranja se primjenjuje 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 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 50-100 mg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor.
U bolesnika koji uzimaju lijekove za koje nije do sada poznato ulaze li u farmakokinetičke interakcije s lamotriginom (vidjeti dio 4.5.), mora se primijeniti režim doziranja kao u slučaju kada se lamotrigin uzima istodobno s valproatom.			

Tablica 2.: Djeca i adolescenti u dobi između 2 i 12 godina – preporučeni režim liječenja u epilepsiji (ukupna dnevna doza u mg/kg tjelesne težine/dan)\*

Režim liječenja	Tjedni 1. + 2.	Tjedni 3. + 4.	Uobičajena doza održavanja
<b>Monoterapija tipičnih apsans napadaja</b>	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	0,6 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	1-15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 0,6 mg/kg/dan svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan.
<b>Kombinirana terapija S valproatom</b> (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.)			
Ovaj način doziranja se primjenjuje s valproatom bez obzira na istodobnu	0,15 mg/kg/dan (jednom dnevno)	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno)	1-5 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše

primjenu drugih lijekova			0,3 mg/kg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan.
<b>Kombinirana terapija BEZ valproata i S induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.)</b>			
Ovaj način doziranja se primjenjuje bez valproata, ali sa sljedećim lijekovima: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dan (u 2 podijeljene doze)	1,2 mg/kg/dan (u 2 podijeljene doze)	5-15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 1,2 mg/kg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 400 mg/dan.
<b>Kombinirana terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidjeti dio 4.5.)</b>			
Ovaj način doziranja se primjenjuje s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	0,6 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	1-10 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećavati za najviše 0,6 mg/kg svakih 1 do 2 tjedna dok se ne postigne optimalan odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan.
U bolesnika koji uzimaju lijekove za koje nije do sada poznato ulaze li u farmakokinetičke interakcije s lamotriginom (vidjeti dio 4.5.), treba primijeniti režim doziranja kao u slučaju kada se lamotrigin uzima istodobno s valproatom.			

Moguće je da će u bolesnika u dobi od 2-6 godina biti potrebne doze održavanja koje su na gornjoj granici preporučenog raspona doziranja. Da bi se osiguralo održavanje terapijske doze potrebno je pažljivo pratiti težinu djeteta i odgovarajuće prilagoditi dozu.

Ako se kontrola epilepsije postigne kombiniranim liječenjem, drugi istodobno primjenjivan antiepileptik se može ukinuti, a terapiju nastaviti samo s lamotriginom.

\* Za djecu koja ne mogu progutati tablete ili u slučaju kada se potrebna doza ne može postići primjenom tableta, potrebno je primijeniti drugi farmaceutski oblik koji je prikladniji za primjenu u ovoj populaciji.

#### Djeca mlađa od 2 godine

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti lamotrigina u kombiniranoj terapiji parcijalnih napadaja u djece u dobi od mjesec dana do 2 godine (vidjeti dio 4.4.). Nema podataka o primjeni u djece mlađe od mjesec dana. Stoga se primjena lamotrigina ne preporučuje u djece mlađe od 2 godine. Ako se, na temelju kliničke potrebe, ipak donese odluka o liječenju, vidjeti dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.

#### ***Bipolarni poremećaj***

Preporučen način postupnog povećanja doze i doze održavanja za odrasle u dobi od 18 i više godina naveden je niže u tablicama. Prijelazni režim uključuje povećanje doze lamotrigina do stabilizacijske doze održavanja tijekom šest tjedana (Tablica 3.), nakon čega se, ako je klinički indicirano, može prekinuti s primjenom drugih psihotropnih lijekova i/ili antiepileptika (Tablica 4.). Također je navedena prilagodba doze nakon dodavanja drugih psihotropnih lijekova i/ili antiepileptika (Tablica 5.). Zbog rizika od pojave osipa, početna doza i daljnje povećanje (eskalacija) doze ne smiju se prekoračiti (vidjeti dio 4.4.).

Tablica 3.: Odrasli u dobi od 18 i više godina – preporučeni režim povećanja doze do ukupne dnevne stabilizacijske doze održavanja u liječenju bipolarnog poremećaja

Režim liječenja	Tjedni 1. + 2.	Tjedni 3. + 4.	Tjedan 5.	Ciljna stabilizacijska doza (6. tjedan)*
<b>Monoterapija lamotriginom ili dodatna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina</b> (vidjeti dio 4.5.)				
Ovaj način doziranja se primjenjuje 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 2 doze)	100 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	200 mg/dan – uobičajena ciljna doza za optimalan odgovor (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)  Doze u rasponu 100-400 mg/dan primjenjivane u kliničkim ispitivanjima.
<b>Kombinirana terapija S valproatom</b> (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.)				
Ovaj način doziranja se primjenjuje s valproatom, bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova	12,5 mg/dan (primijenjeno kao 25 mg svaki drugi dan)	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	100 mg/dan – uobičajena ciljna doza za optimalan odgovor (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze) Ovisno o kliničkom odgovoru, može se primijeniti maksimalna doza od 200 mg/dan.
<b>Kombinirana terapija BEZ valproata i S induktorima glukuronidacije lamotrigina</b> (vidjeti dio 4.5.)				
Ovaj način doziranja se primjenjuje bez valproata, ali sa sljedećim lijekovima: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u 2 doze)	200 mg/dan (podijeljeno u 2 doze)	300 mg/dan u 6. tjednu, ukoliko je potrebno povećati do uobičajene ciljne doze od 400 mg/dan u 7. tjednu za postizanje optimalnog odgovora (podijeljeno u 2 doze)
U bolesnika koji uzimaju lijekove za koje nije do sada poznato ulaze li u farmakokinetičke interakcije s lamotriginom (vidjeti dio 4.5.), treba primijeniti režim doziranja kao u slučaju kada se lamotrigin uzima istodobno s valproatom.				

\* 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 ukidanja istodobno primjenjivanih lijekova u liječenju bipolarnog poremećaja

Jednom kada se postigne stabilizacija dnevne doze održavanja, primjena ostalih lijekova se može prekinuti kako je prikazano u nastavku.

Režim liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina	1. tjedan (početak prekida)	2. tjedan	3. tjedan i nadalje*

	(prije prekida)			
<b>Povlačenje valproata iz primjene</b> (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina				
Kada se valproat povlači iz primjene, udvostručuje se stabilizacijska doza, ne prelazeći povećanje od 100 mg/tjedan	100 mg/dan	200 mg/dan	Održavati ovu dozu (200 mg/dan) (podijeljeno u 2 doze)	
	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan	Održavati ovu dozu (400 mg/dan)
<b>Povlačenje induktora glukuronidacije lamotrigina iz primjene</b> (vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina				
Ovaj način doziranja se primjenjuje kada se sljedeći lijekovi povlače 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
<b>Povlačenje iz primjene lijekova koji značajno NE inhibiraju ili NE induciraju</b> glukuronidaciju lamotrigina (vidjeti dio 4.5.)				
Ovaj način doziranja se primjenjuje kada se iz primjene povlače drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	Održati ciljnu dozu postignutu postupnim povećanjem doze (200 mg/dan, podijeljeno u 2 doze) (raspon doza 100-400 mg/dan)			
U bolesnika koji uzimaju lijekove za koje nije poznata farmakokinetička interakcija s lamotriginom (vidjeti dio 4.5.), preporučeni režim liječenja za lamotrigin uključuje održavanje trenutne doze te prilagođavanje liječenja lamotriginom prema kliničkom odgovoru.				

\* Doza se po 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 u liječenje bipolarnog poremećaja*

Ne postoji kliničko iskustvo u prilagođavanju dnevne doze lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova. Međutim, na temelju studija o interakcijama s drugim lijekovima, preporučuje se sljedeće:

Režim liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina (prije dodavanja)	1. tjedan (početak dodavanja)	2. tjedan	3. tjedan i nadalje
<b>Dodavanje valproata</b> (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja se primjenjuje kada se dodaje valproat, bez	200 mg/dan	100 mg/dan	Održavati ovu dozu (100 mg/dan).	
	300 mg/dan	150 mg/dan	Održavati ovu dozu (150 mg/dan).	

obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova.	400 mg/dan	200 mg/dan	Održavati ovu dozu (200 mg/dan).	
<b>Dodavanje induktora glukuronidacije lamotrigina u bolesnika koji NE uzimaju valproat</b> (vidjeti dio 4.5.), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja se primjenjuje kada se dodaju sljedeći lijekovi 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
<b>Dodavanje lijekova koji značajno NE inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina</b> (vidjeti dio 4.5.)				
Ovaj režim doziranja se primjenjuje kada se dodaju drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina.	Održavati ciljnu dozu postignutu postupnim povišenjem doze (200 mg/dan; raspon doza: 100-400 mg/dan)			
U bolesnika koji uzimaju lijekove za koje nije do sada poznato ulaze li u farmakokinetičke interakcije s lamotriginom (vidjeti dio 4.5.), treba primijeniti režim doziranja kao u slučaju kada se lamotrigin uzima istodobno s valproatom.				

#### Prekid liječenja lamotriginom u bolesnika s bipolarnim poremećajem

U kliničkim ispitivanjima, nije bilo porasta incidencije, težine ili vrste nuspojava nakon naglog prekida uzimanja lamotrigina u odnosu na placebo. Stoga, bolesnici mogu prestati uzimati lamotrigin bez postupnog smanjivanja doze.

#### Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Ne preporučuje se primjena lamotrigina u liječenju bipolarnog poremećaja u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer randomizirano ispitivanje prekidanja liječenja nije dokazalo značajnu djelotvornost, a pokazalo je povećanu prijavu suicidalnosti (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

#### **Opće preporuke za doziranje lamotrigina u posebnim skupinama bolesnika**

##### ***Žene koje uzimaju hormonske kontraceptive***

Primjena kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) povećava klirens lamotrigina za otprilike 2 puta, što dovodi do smanjenja razine lamotrigina. Nakon titracije doze, može biti potrebna veća doza održavanja lamotrigina (do čak dva puta) za postizanje maksimalnog terapijskog odgovora. Tijekom tjedna bez kontraceptiva (eng. *pill-free week*), opažen je dvostruki porast razine lamotrigina. Ne mogu se isključiti nuspojave povezane s dozom. Stoga je potrebno razmisliti o primjeni kontracepcije koja ne uključuje tjedan bez kontraceptiva, kao terapiju prvog izbora (npr. kontinuirana primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonske metode; vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

##### *Početak primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje već uzimaju dozu održavanja lamotrigina i NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina*

Dozu održavanja lamotrigina će u većini slučajeva biti potrebno povećati dva puta (vidjeti dijelove



4.4. i 4.5.). Preporučuje se, od trenutka uvođenja hormonskih kontraceptiva, dozu lamotrigina povećavati za 50 do 100 mg/dan svaki tjedan, ovisno o individualnom kliničkom odgovoru. Povećanje doze ne smije biti veće od ove preporuke, osim u slučaju kada to zahtijeva klinički odgovor. Može se razmotriti mjerenje koncentracije lamotrigina u serumu prije i nakon početka uzimanja hormonske kontracepcije, kako bi se potvrdilo da je početna koncentracija lamotrigina održana. Ako je potrebno, treba prilagoditi dozu. U žena koje uzimaju hormonsku kontracepciju koja uključuje jedan tjedan bez uzimanja kontraceptiva (*pill-free week*), potrebno je pratiti koncentraciju lamotrigina u serumu tijekom trećeg tjedna aktivnog liječenja, tj. 15. – 21. dan aktivnog ciklusa hormonskog kontraceptiva. Stoga je potrebno razmisliti o primjeni kontracepcije koja ne uključuje tjedan bez kontraceptiva, kao o terapiji prvog izbora (npr. kontinuirana primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonske metode; vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

*Prekid uzimanja hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje već uzimaju dozu održavanja lamotrigina i NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina*

Dozu održavanja lamotrigina će u većini slučajeva biti potrebno smanjiti čak za 50% (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Preporučuje se postupno smanjivati dnevnu dozu lamotrigina za 50-100 mg svaki tjedan (po stopi koja ne prelazi 25 % ukupne dnevne doze na tjedan) tijekom razdoblja od 3 tjedna, osim u slučaju da klinički odgovor zahtijeva drugačije. Može se razmotriti mjerenje koncentracije lamotrigina u serumu prije i nakon prekida uzimanja hormonskih kontraceptiva, kako bi se potvrdilo da je početna koncentracija lamotrigina održana. U žena koje žele prekinuti uzimanje hormonskih kontraceptiva, što uključuje jedan tjedan bez kontraceptiva (*pill – free week*), potrebno je pratiti koncentraciju lamotrigina u serumu tijekom trećeg tjedna aktivnog liječenja, tj. 15. – 21. dan aktivnog ciklusa hormonskog kontraceptiva. Uzorci za procjenu koncentracije lamotrigina nakon trajnog prekida uzimanja hormonskih kontraceptiva ne smiju se uzimati tijekom prvog tjedna nakon prekida uzimanja kontraceptiva.

*Početak primjene lamotrigina u bolesnica koje već uzimaju hormonske kontraceptive*

Postupno povećanje doze treba slijediti uobičajene preporuke o doziranju opisane u tablicama.

*Početak i prekid uzimanja hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje već uzimaju doze održavanja lamotrigina te UZIMAJU induktore glukuronidacije lamotrigina*

Prilagodba preporučene doze održavanja lamotrigina možda neće biti potrebna.

***Primjena s atazanavirom/ritonaviirom***

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povećanja doze lamotrigina kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji atazanavirom/ritonaviirom.

U bolesnika koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne uzimaju induktore glukuronidacije, možda će biti potrebno povećati dozu lamotrigina ako se uvodi terapija atazanavirom/ritonaviirom, ili smanjiti ako se prestaje s terapijom atazanavirom/ritonaviirom. Potrebno je kontrolirati razinu lamotrigina u plazmi dva tjedna prije te tijekom dva tjedna nakon početka ili prestanka terapije atazanavirom/ritonaviirom kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidjeti dio 4.5.).

***Primjena s lopinavirom/ritonaviirom***

Prilagodba preporučenog načina povećanja doze lamotrigina nije potrebna kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji lopinavirom/ritonaviirom.

U bolesnika koji već uzimaju dozu održavanja lamotrigina i ne uzimaju induktore glukuronidacije, dozu lamotrigina će možda biti potrebno povećati kada se dodaje lopinavir/ritonavir, odnosno smanjiti kada se prekida liječenje lopinavirom/ritonaviirom.

Potrebno je kontrolirati razinu lamotrigina u plazmi dva tjedna prije te tijekom dva tjedna nakon početka ili prestanka terapije lopinavirom/ritonaviirom kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidjeti dio 4.5.).

***Stariji bolesnici (stariji od 65 godina)***

Nije potrebna posebna prilagodba doze za starije bolesnike, jer se farmakokinetika lamotrigina u ovoj skupini bolesnika ne razlikuje značajno od one u mlađoj odrasloj populaciji (vidjeti dio 5.2.).



### ***Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre***

Početne i eskalacijske doze te doze održavanja moraju se smanjiti za oko 50 % u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B), te za 75 % u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj C). Povećanje doze i dozu održavanja potrebno je prilagođavati ovisno o kliničkom odgovoru (vidjeti dio 5.2.).

### ***Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega***

Potreban je oprez kada se lamotrigin daje bolesnicima sa zatajenjem bubrega. Za bolesnike s terminalnim stadijem zatajenja bubrega, početne doze lamotrigina se trebaju odrediti ovisno o ostalim lijekovima u istodobnoj primjeni. U bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije mogu biti učinkovite niže doze održavanja (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### Način primjene:

Za primjenu kroz usta.

Lamal tablete treba progutati cijele, ne smiju se žvakati ili 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, također su prijavljeni slučajevi teškog osipa koji su zahtijevali hospitalizaciju i prekid primjene lamotrigina. Ti su slučajevi uključivali 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 (*engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), također poznat kao sindrom preosjetljivosti (HSS) (vidjeti dio 4.8.).

U odraslih osoba uključenih u studije koje koriste trenutne preporuke doziranja lamotrigina, incidencija teških osipa na koži je oko 1 na 500 bolesnika s epilepsijom. Približno polovina ovih slučajeva prijavljena je kao Stevens-Johnsonov sindrom (1 na 1000). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s bipolarnim poremećajem, incidencija teškog osipa je oko 1 na 1000.

Rizik od ozbiljnih kožnih osipa u djece je veći 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 se početna slika osipa može zamijeniti s infekcijom pa liječnik mora uzeti u obzir i mogućnost reakcije na lijek u djece koja razviju simptome kožnog osipa i vrućice tijekom prvih 8 tjedana liječenja.

Nadalje, čini se da je rizik od pojave osipa u velikoj mjeri povezan s:

- visokom početnom dozom lamotrigina te prekoračenjem preporučenog povećavanja doze lamotrigina (vidjeti dio 4.2.)
- istodobnom primjenom s valproatom (vidjeti dio 4.2.).

Također je potreban oprez u liječenju bolesnika s anamnezom alergije ili osipa na druge antiepileptike, s obzirom da je učestalost lakših osipa nakon liječenja lamotriginom bila oko tri puta veća u ovih bolesnika nego u bolesnika bez alergije u anamnezi.

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.

Svi bolesnici (odrasli i djeca) u kojih se pojavi osip trebaju odmah biti pregledani i prestati s primjenom lamotrigina, osim u slučaju kada osip sigurno nije povezan s primjenom lijeka. Ne preporučuje se ponovno započinjanje liječenja 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 takvog se bolesnika liječenje lamotriginom više nikada ne smije ponovno započeti.

Pojava osipa također je zabilježena i kao dio DRESS-a; poznatog i kao sindrom preosjetljivosti. Ovo stanje je povezano s različitim sustavnim simptomima kao što su vrućica, limfadenopatija, edem lica, krvni poremećaji, poremećaji funkcije jetre, poremećaji funkcije bubrega te aseptički meningitis (vidjeti dio 4.8.). Ovaj sindrom može imati različitu kliničku težinu i može, rijetko, dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije i multiorganskog zatajivanja. Važno je naglasiti da se rani znaci preosjetljivosti (npr. vrućica i limfadenopatija) mogu javiti iako osip nije prisutan. Bolesnike se mora upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju pojave takvih znakova ili simptoma. Zatim ih se treba obraditi i u slučaju da se druga etiologija ne utvrdi, treba prekinuti primjenu lamotrigina.

U većini slučajeva aseptični meningitis je reverzibilan i povlači se prestankom uzimanja lijeka, ali i ponovno javlja u određenom broju slučajeva nakon ponovnog uvođenja lamotrigina. Ponovno uvođenje lamotrigina rezultira brzim povratkom simptoma koji su često teži. Stoga se lamotrigin ne smije uvoditi u bolesnika kod kojih je lijek već bio obustavljen zbog pojave aseptičnog meningitisa.

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 brzom titraciji naviše. Ako se u bolesnika koji pokazuje znakove fotoosjetljivosti (kao što su pretjerane opekline od sunca) posumnja na fotoosjetljivost 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).

#### 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.

#### Kliničko pogoršanje i rizik od samoubojstva

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika je također pokazala malo povećani rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika povezanog s lamotriginom. Stoga je potrebno pratiti bolesnike zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njegovateljima bolesnika) savjetuje se potražiti 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, uključujući lamotrigin ili ne. 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 za vrijeme 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 povećanim rizikom od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, te trebaju biti pažljivo praćeni tijekom liječenja.

Potrebno je razmotriti promjenu terapijskog režima, uključujući mogući prekid uzimanja lijeka, u bolesnika s kliničkim pogoršanjem (uključujući razvoj novih simptoma) i/ili pojavom suicidalnih ideja/ponašanja, osobito ako su ti simptomi teški, imaju nagli nastup, te ako nisu bili dio bolesnikovih dotadašnjih simptoma.

### 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, pojavit će se postupna prolazna povišenja vrijednosti lamotrigina tijekom tjedna neaktivnog liječenja (vidjeti dio 4.2.). Varijacije u razinama 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 u 16 zdravih dobrovoljaca pokazala je da, kada se lamotigin 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 tih promjena na ovulacijsku aktivnost jajnika nije poznat. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da te promjene rezultiraju smanjenim kontracepcijskim učinkom u pojedinih bolesnica koje uzimaju hormonske pripravke istodobno s lamotiginom. Stoga je potrebno uputiti bolesnice da odmah prijave promjene u menstrualnom ciklusu, tj. pojavu iznenadnog, probojnog krvarenja.

### Dihidrofolat-reduktaza

Lamotigin 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 doziranja u ljudi, lamotigin nije uzrokovao značajne promjene u koncentraciji hemoglobina, srednjem korpuskularnom volumenu ili koncentracijama folata u serumu do 1 godine primjene, odnosno promjene koncentracije folata u eritrocitima do 5 godina primjene lijeka.

### Zatajenje bubrega

U studijama jednokratnih doza na ispitanicima s terminalnim stadijem zatajenja 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.

### Bolesnici koji uzimaju druge pripravke koji sadrže lamotigin

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

### EKG tipa Brugadina sindroma i drugi poremećaji srčanog ritma i provodljivosti

U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljeni su aritmogeni poremećaji ST-segmenta i T-vala te obrazac na EKG-u tipičan za Brugada sindrom. Na temelju nalaza *in vitro*, lamotrigin bi pri terapijski relevantnim koncentracijama mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i inducirati proaritmiju u bolesnika sa srčanom bolešću. Lamotrigin djeluje kao slabi antiaritmik razreda IB s pridruženim potencijalnim rizicima od ozbiljnih ili smrtonosnih srčanih događaja. Istodobna primjena drugih blokatora natrijevih kanala može dodatno povećati rizik (vidjeti dio 5.3.). U temeljitom ispitivanju utjecaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama do 400 mg/dan nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) niti doveo do produljenja QT intervala u zdravih osoba. Primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti u bolesnika s klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom srčanom bolešću, kao što su Brugada sindrom ili druge srčane kanalopatije, zatajenje srca, ishemijska bolest srca, srčani blok ili ventrikularne aritmije. Ako je primjena lamotrigina u tih bolesnika klinički opravdana, potrebno je razmotriti konzultacije s kardiologom prije uvođenja liječenja lamotriginom.

#### Razvoj djece

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

#### Mjere opreza koje se odnose na epilepsiju

Kao i kod drugih antiepileptika, naglo povlačenje lamotrigina iz terapije 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 teški napadaji, uključujući *status epilepticus*, mogu dovesti do rabdomiolize, multiorganske disfunkcije, te diseminirane intravaskularne koagulacije, ponekad s fatalnim ishodom. Pojavili su se slični slučajevi vezani uz primjenu lamotrigina.

Može se primijetiti klinički značajno povećanje 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 epilepticima koji ne induciraju enzime. Razlog nije jasan.

U djece koja uzimaju lamotrigin za liječenje tipičnog apsansa, 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 u djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

#### Pomoćne tvari

Lamal tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuroniltransferaze (UGT) bile su identificirane kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju glukuronidaciju mogu, stoga, utjecati na prividni klirens lamotrigina. Jaki ili umjereni induktori enzima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), koji su poznati po tome da induciraju UGT, mogu također pojačati metabolizam lamotrigina.

Ne postoje dokazi da lamotrigin uzrokuje klinički značajnu indukciju ili inhibiciju enzima citokroma P450. Lamotrigin može inducirati vlastiti metabolizam, ali učinak je umjeren te nije vjerojatno da ima značajne kliničke posljedice.

Oni lijekovi za koje je dokazano da imaju klinički značajan utjecaj na metabolizam lamotrigina navedeni su u tablici 6. Posebne upute za doziranje ovih lijekova dostupne su u dijelu 4.2. Osim toga, ova tablica navodi one lijekove za koje se pokazalo da imaju malo ili nimalo utjecaja na koncentraciju lamotrigina. Općenito se ne bi moglo očekivati da istodobna primjena takvih lijekova rezultira kliničkim utjecajem. Međutim, treba razmotriti bolesnike čija je epilepsija posebno osjetljiva na fluktuacije koncentracije lamotrigina.

Tablica 6. Učinci lijekova na koncentraciju lamotrigina

Lijekovi koji značajno povećavaju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji značajno smanjuju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji imaju slabo ili nimalo utjecaja na koncentraciju lamotrigina
valproat	atazanavir/ ritonavir*	aripiprazol
	karbamazepin	bupropion
	kombinacija etinilestradiol/ levonorgestrel*	felbamat
	lopinavir/ ritonavir	gabapentin
	fenobarbiton	lakoamid
	fenitoin	levetiracetam
	primidon	litij
	rifampicin	olanzapin
		okskarbazepin
		paracetamol
		perampanel
		pregabalin
		topiramata
		zonisamid

\* Za smjernice o doziranju vidjeti dio 4.2., a za žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju također vidjeti Hormonski kontraceptivi u dijelu 4.4.

#### Interakcije s antiepilepticima

Valproat, koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, usporava metabolizam lamotrigina te gotovo dvostruko produljuje prosječni poluvijek eliminacije lamotrigina. U bolesnika koji istovremeno primaju terapiju s valproatom, potrebno je primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Određeni antiepileptici (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji induciraju enzime citokroma P450, također induciraju UGT te stoga pojačavaju metabolizam lamotrigina. Stoga je u bolesnika koji istodobno uzimaju navedene lijekove potrebno primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Zabilježeni su slučajevi nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sustavom, uključujući omaglicu, ataksiju, diplopiju, zamućenje vida i mučninu, nakon uvođenja lamotrigina bolesnicima koji su bili na terapiji karbamazepinom. Spomenute su nuspojave obično nestale nakon smanjenja doze karbamazepina. Sličan učinak je primijećen tijekom ispitivanja lamotrigina i okskarbazepina u zdravih dobrovoljaca, 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 u zdravih odraslih dobrovoljaca, uz primjenu doza od 200 mg lamotrigina i 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin nije promijenio metabolizam lamotrigina i lamotrigin nije promijenio metabolizam okskarbazepina. Stoga je u bolesnika koji se istodobno liječe okskarbazepinom potrebno 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 istovremena 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 bolesnika koji su primali lamotrigin s gabapentinom ili bez njega, gabapentin nije pokazao utjecaj na promjenu prividnog 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 koncentracije lamotrigina, pri stanju dinamičke ravnoteže, nije utjecala istovremena 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, istovremena primjena zonisamida (200 do 400 mg/dan) s lamotriginom (150 do 500 mg/dan) tijekom 35 dana nije imala značajan učinak na farmakokinetiku lamotrigina.

Koncentracije lamotrigina u plazmi nisu bile pod utjecajem istodobne primjene lakozamida (200, 400 ili 600 mg/dan) u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s parcijalnim epileptičkim napadajima.

U skupnoj analizi podataka iz tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja koja su ispitivala kombinirani perampanel u bolesnika s parcijalnim epileptičkim napadajima i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, najviša procijenjena doza perampanela (12 mg/dan) povećala je klirens lamotrigina za manje od 10%.

Iako su prijavljene promjene u koncentracijama drugih antiepileptika u plazmi, kontrolirane studije nisu dokazale da lamotrigin utječe na koncentraciju drugih antiepileptika tijekom istodobne primjene. Dokazi iz *in vitro* studija pokazuju da lamotrigin ne dislocira druge antiepileptike 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 osoba, nije se promijenila istovremenom primjenom lamotrigina u dozi od 100 mg/dan.

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

U studiji u zdravim odraslim dobrovoljacima, 15 mg olanzapina snizilo je AUC i  $C_{max}$  lamotrigina za prosječno 24% odnosno 20%. 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 istovremene primjene 2 mg risperidona s lamotriginom, 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je somnolenciju, u usporedbi s jednim ispitanikom od 20 kada se je primjenjivao samo risperidon, odnosno niti jednim kada se je primjenjivao samo lamotrigin.



U studiji u 18 odraslih bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I, koji su dobivali utvrđene doze lamotrigina (100-400 mg / dan), doze aripiprazola povećavale su se s 10 mg/dan do ciljnih 30 mg/dan tijekom 7 dana te održavane jednom dnevno tijekom sljedećih 7 dana. Zabilježeno je prosječno smanjenje od oko 10% vrijednosti  $C_{max}$  i AUC-a lamotrigina.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je stvaranje primarnog metabolita lamotrigina, 2-N-glukuronida, bilo minimalno inhibirano istovremenom 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, a koncentracije prije doziranja bile su, na kraju tjedna neaktivnog liječenja, u prosjeku oko dvostruko više nego tijekom istovremene terapije (vidjeti dio 4.4.). Nije potrebno prilagođavanje doze prema smjernicama preporučenog povećanja doze za lamotrigin na osnovi same primjene hormonskih kontraceptiva, već će biti potrebno povišenje 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 u 16 ženskih dobrovoljaca, doza od 300 mg lamotrigina pri stanju stabilne dinamičke 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 u pojedinim 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 u 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 u 10 muških dobrovoljaca, rifampicin je povećao klirens te skratio poluvijek eliminacije lamotrigina zbog indukcije jetrenih enzima odgovornih za glukuronidaciju. U bolesnika na istovremenoj terapiji s rifampicinom potrebno je primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2.).

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

U studiji u zdravih odraslih dobrovoljaca, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) primijenjeni kroz 9 dana smanjili su plazmatski AUC i  $C_{max}$  lamotrigina (pojedinačna doza od 100 mg) u prosjeku za 32% i 6%. U bolesnika koji primaju terapiju istodobno s atazanavirom/ ritonavirirom, treba primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2.).

U ispitivanju u odraslih zdravih dobrovoljaca, paracetamol u dozi od 1 g (četiri puta dnevno) u prosjeku je smanjio AUC lamotrigina u plazmi za 20% i  $C_{min}$  za 25%.

Podaci iz *in vitro* evaluacijskog ispitivanja pokazuju da je lamotrigin, ali ne i N (2)-glukuronid

metabolit, inhibitor organskog prijenosnika 2 (OCT 2) pri potencijalno klinički relevantnim koncentracijama. Ti podaci pokazuju da je lamotrigin inhibitor prijenosnika OCT 2, referentne IC<sub>50</sub> vrijednosti od 53,8 μM. Istovremena primjena lamotrigina s lijekovima koji se izlučuju putem bubrega koji su supstrati prijenosnika OCT2 (npr. metformin, gabapentin i vareniklin) može rezultirati povećanjem plazmatske razine tih lijekova. Klinički značaj navedenih podataka nije do sada jasno definiran, ali potreban je oprez prilikom istodobne primjene s ovim lijekovima.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Opći rizik povezan s antiepilepticima

Potrebno je pružiti specijalistički savjet ženama u reproduktivnoj dobi. Liječenje antiepilepticima mora se revidirati ako žena planira trudnoću. Žene koje se liječe od epilepsije moraju izbjegavati nagli prekid terapije antiepilepticima, s obzirom da on može dovesti do ponovne pojave napadaja koji mogu imati teške posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Monoterapija se treba primjenjivati kad god je to moguće jer terapija s više različitih antiepileptika može biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o pridruženim antiepilepticima.

##### Rizik povezan s lamotriginom

##### Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama izloženih lamotriginu u monoterapiji tijekom prvog tromjesečja trudnoće (više od 8700 trudnica) ne upućuje na znatno povećanje rizika od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne. Ispitivanja na životinjama su pokazala 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. Kada se planira trudnoća i tijekom rane trudnoće, potrebno je razmotriti dodatni unos folne kiseline.

Fiziološke promjene tijekom trudnoće mogu utjecati na razine 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 kako bi se održala koncentracija lamotrigina u serumu na istoj razini kao i prije trudnoće ili prilagoditi prema kliničkom odgovoru. Nadalje, nakon poroda moraju se pratiti nuspojave koje bi mogle biti povezane s dozom lijeka.

##### Dojenje

Zabilježeno je da lamotrigin prelazi u majčino mlijeko u vrlo promjenjivim koncentracijama, rezultirajući ukupnim razinama lamotrigina u djece do približno 50% razine lamotrigina kod majke. Stoga se u neke dojenčadi u serumu mogu doseći koncentracije lamotrigina kod kojih se javlja farmakološki učinak.

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

##### Plodnost

Prilikom ispitivanja na životinjama primjena lamotrigina nije dovela do smanjenja plodnosti (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 liječenja antiepilepticima, bolesnici koji uzimaju lamotrigin za liječenje epilepsije moraju se posavjetovati s liječnikom o specifičnim pitanjima glede upravljanja vozilima i epilepsije.

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Dvije studije u dobrovoljaca pokazale su 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 s lamotriginom zabilježene su neurološke nuspojave 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 indikacije epilepsije i bipolarnog poremećaja temelje se na dostupnim podacima iz kontroliranih kliničkih ispitivanja i ostalih kliničkih iskustava, te su prikazane u tablici u nastavku. Kategorije učestalosti izvedene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja (monoterapija epilepsije (oznaka †) i bipolarni poremećaj (oznaka §)). Gdje se kategorije učestalosti razlikuju među podacima iz kliničkih ispitivanja epilepsije i bipolarnog poremećaja prikazana je najkonzervativnija učestalost. Međutim, kada nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, kategorije učestalosti su dobivene iz ostalih kliničkih iskustava.

Učestalost nuspojava definirana je kao – vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Hematološke abnormalnosti <sup>1</sup> uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu,	Vrlo rijetko
	hemofagocitna limfocitocitoza (HLH) (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Limfadenopatija <sup>1</sup>	Nepoznato
	Pseudolimfom	Nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Sindrom preosjetljivosti <sup>2</sup>	Vrlo rijetko
	Hipogamaglobulinemija	Nepoznato
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Agresija, razdražljivost	Često
	Konfuzija, halucinacije, tikovi (motorički i/ili glasovni tikovi)	Vrlo rijetko
	Noćne more	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Glavobolja <sup>†§</sup>	Vrlo često
	Somnolencija <sup>†§</sup> , omaglica <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , nesanica <sup>†</sup> , agitiranost <sup>§</sup>	Često

	Ataksija <sup>†</sup> Nistagmus <sup>†</sup> , aseptični meningitis (vidjeti dio 4.4.) Nestabilnost, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti <sup>3</sup> , ekstrapiramidni učinci, koreoatetoza <sup>†</sup> , porast učestalosti napadaja	Manje često Rijetko Vrlo rijetko
<b>Poremećaji oka</b>	Diplopija <sup>†</sup> , zamućen vid <sup>†</sup> , Konjunktivitis	Manje često Rijetko
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina <sup>†</sup> , povraćanje <sup>†</sup> , proljev <sup>†</sup> , suhoća usta <sup>§</sup>	Često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Zatajenje jetre, disfunkcija jetre <sup>4</sup> , povišene vrijednosti jetrenih enzima	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip na koži <sup>5†§</sup> Alopecija, reakcija fotoosjetljivosti Stevens-Johnsonov sindrom <sup>§</sup> Toksična epidermalna nekroliza Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima <sup>2</sup> (DRESS)	Vrlo često Manje često Rijetko Vrlo rijetko Vrlo rijetko
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Artralgijska <sup>§</sup> Reakcije slične lupusu	Često Vrlo rijetko
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Tubulointersticijski nefritis, sindrom tubulointersticijskog nefritisa i uveitisa	Nepoznato
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Umor <sup>†</sup> , bol <sup>§</sup> , bol u leđima <sup>§</sup>	Često

#### Opis odabranih nuspojava

<sup>1</sup> Hematološke abnormalnosti i limfadenopatija mogu ili ne moraju biti povezane s reakcijom na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) / sindromom preosjetljivosti (vidjeti: Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi i Poremećaji imunološkog sustava).

<sup>2</sup> Osip je također bio prijavljen kao dio ovog sindroma, poznatog i kao DRESS. Ovo stanje je povezano s različitim sistemskim simptomima kao što su vrućica, limfadenopatija, edem lica i abnormalnosti krvi, funkcije jetre i bubrega. 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 primjenu Lamala prekinuti ako se ne može utvrditi neka druga etiologija reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.).

<sup>3</sup> Ovi učinci bili su prijavljeni 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 u bolesnika koji nisu imali to stanje.

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

<sup>5</sup> Tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih osoba osip na koži se pojavio u 8-12% ispitanika koji su uzimali lamotrigin te u 5-6% ispitanika koji su uzimali 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 povlači se prekidom uzimanja lamotrigina (vidjeti dio 4.4.).

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

Čini se da je ukupni rizik od pojave osipa usko povezan s:

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

Prijavljeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju u bolesnika koji se dugotrajno liječe lamotriginom. Nije poznat točan mehanizam djelovanja lamotrigina na metabolizam kosti.

#### 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

Zabilježeni su slučajevi predoziranja dozama 10-20 puta većim od maksimalnih terapijskih doza, uključujući smrtno slučajevne. Predoziranje se očitovalo nistagmusom, ataksijom, poremećajem svijesti, generaliziranim toničko-kloničkim grčevima (grand mal napadaj) i komom. U predoziranih bolesnika također su uočeni proširenje QRS kompleksa (kašnjenje intraventrikularnog provođenja) i produljenje QT intervala. Proširenje QRS kompleksa veće od 100 ms može biti povezano s težim stupnjem toksičnosti.

### Liječenje

U slučaju predoziranja, bolesnika se mora hospitalizirati 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 hidrogenkarbonat. 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: Antiepileptici; ostali antiepileptici.  
ATK oznaka: N03AX09.

#### Mehanizam djelovanja

Rezultati farmakoloških ispitivanja ukazuju da je lamotrigin o primjeni i naponu ovisan blokator natrijevih kanala reguliranih naponom. Inhibira kontinuirano ponavljano „okidanje“ neurona, te inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitera koji igra ključnu ulogu u generiranju epileptičnih napadaja). Ovi učinci vjerojatno doprinose antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Za razliku od toga, mehanizmi putem kojih lamotrigin postiže terapijsko djelovanje u bipolarnom poremećaju nisu utvrđeni, iako se interakcija s natrijevim kanalima ovisnim o naponu 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 diazepamata značajno narušilo finu vizualnu motoričku koordinaciju i pokrete oka, povećalo zanošenje tijela, te proizvelo subjektivni sedativni učinak.

U drugoj studiji, pojedinačne 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.

#### Ispitivanje učinka lamotrigina na srčanu provodljivost

Ispitivanje u zdravih odraslih dobrovoljaca 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 placebom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Prevenција epizoda promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim poremećajem

Djelotvornost lamotrigina u prevenciji epizoda promjene raspoloženja u odraslih (18 godina i starijih) bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I ocjenjivana je u dvije studije.

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 poremećajem tipa I, koji su nedavno ili u tom trenutku imali veliku depresivnu epizodu. Kada su jednom stabilizirani uz primjenu lamotrigina u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji, bolesnici su slučajnim odabirom svrstani u jednu od pet liječenih skupina: 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 u procjeni fleksibilne doze lamotrigina (100 do 400 mg/dan), te je uključivala bolesnike s bipolarnim poremećajem tipa I, koji su nedavno ili u tom trenutku imali maničnu epizodu. Rezultati su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7.: Sažetak rezultata iz ispitivanja koja su istraživala učinak lamotrigina u prevenciji epizoda promjene raspoloženja u bolesnika s bipolarnim I poremećajem



Udio bolesnika bez događaja u 76. tjednu						
	Ispitivanje SCAB2003			Ispitivanje SCAB2006		
	Bipolarni poremećaj tipa I			Bipolarni poremećaj tipa I		
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 duže 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 bila odgovarajuće ispitivana.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Djeca u dobi od 1 do 24 mjeseca*

Djelotvornost i sigurnost kombinirane terapije u parcijalnim napadajima u bolesnika u dobi od 1 do 24 mjeseca ocjenjivani su u maloj dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji prekidanja liječenja. Liječenje je započelo 177 ispitanika, sa sličnim načinom titriranja doza kao za djecu od 2 do 12 godina. Lamotrigin 2 mg tablete bile su najniža dostupna jačina, stoga je standardni način doziranja u pojedinim slučajevima bio prilagođen tijekom faze titracije (na primjer, primjenom 2 mg tablete svaki drugi dan kada je izračunata doza bila niža od 2 mg). Vrijednosti u serumu mjerene su na kraju 2. tjedna titracije, te je daljnja doza bila ili snižena ili nije povišena ako je koncentracija prelazila 0,41 µg/mL, očekivanu koncentraciju kod odraslih osoba u toj vremenskoj točki. Sniženje doze do 90% je bilo potrebno u pojedinim bolesnika na kraju 2. tjedna. Trideset osam bolesnika koji su odgovorili na liječenje (smanjenje u učestalosti napadaja za >40%) bilo je randomizirano u skupinu koja je dobivala placebo ili u skupinu koja je nastavila s primjenom lamotrigina. Udio ispitanika s neuspješnim liječenjem bio je 84% (16/19 ispitanika) u skupini koja je primala placebo i 58% (11/19 ispitanika) u skupini koja je primala lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%, CI 95% -2,6% <>50,2%, p=0,07.

Ukupno je 256 ispitanika u dobi od 1 i 24 mjeseca bilo izloženo lamotriginu u rasponu doza od 1 i 15 mg/kg/dan u trajanju do 72 tjedna. Profil sigurnosti lamotrigina u djece u dobi od 1 mjeseca do 2 godine bio je sličan kao u starije djece, osim klinički značajnog pogoršanja napadaja (≥50%), prijavljenog češće kod djece mlađe od 2 godine (26%) u usporedbi sa starijom djecom (14%).

#### Lennox-Gastautov sindrom

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

*Prevenција epizoda promjena raspoloženja u djece (u dobi od 10 do 12 godina) i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina)*

U multicentričnom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju ukidanja terapije s paralelnim skupinama, ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost lamotrigina IR kao dodatnog lijeka u terapiji održavanja, u svrhu odgađanja epizoda promjena raspoloženja u muške i ženske djece i adolescenata (dob od 10 do 17 godina), kojima je dijagnosticiran bipolarni poremećaj tipa I, i kojima se stanje bipolarnih epizoda popravilo ili poboljšalo, dok su se liječili lamotriginom istodobno u kombinaciji s antipsihoticima ili drugim stabilizatorima raspoloženja. Rezultat primarne analize djelotvornosti (vrijeme do pojave bipolarnog događaja – TOBE, od engl. *Time to Occurrence of a Bipolar Event*) nije postigao statističku značajnost ( $p=0,0717$ ), stoga djelotvornost nije bila dokazana. Dodatno, rezultati ispitivanja sigurnosti primjene pokazali su povećanu prijavu suicidalnog ponašanja u bolesnika liječenih lamotriginom: 5% (4 bolesnika) u skupini liječenoj lamotriginom u usporedbi s 0 bolesnika u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 4.2.).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Lamotigin se brzo i u potpunosti apsorbira iz crijeva bez značajnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Vršne koncentracije u plazmi postižu se za približno 2,5 sata nakon oralne primjene. Vrijeme za postizanje vršne koncentracije neznatno je odgođeno nakon hrane, ali bez utjecaja na stupanj apsorpcije. Postoji značajna interindividualna varijacija maksimalnih koncentracija pri stanju dinamičke ravnoteže, ali u pojedinca koncentracije rijetko variraju.

### Distribucija

Na proteine plazme veže se oko 55% lijeka; nije vjerojatno da će odvajanje s proteina plazme rezultirati toksičnošću.

Volumen distribucije iznosi oko 0,92 do 1,22 L/kg.

### Biotransformacija

UDP-glukuronil transferaze identificirane su kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Lamotigin može umjereno inducirati vlastiti metabolizam, ovisno o dozi. Međutim, nema dokaza da lamotigin utječe na farmakokinetiku ostalih antiepileptika, a podaci ukazuju da interakcije između lamotrigina i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 nisu vjerojatne.

### Eliminacija

U zdravih odraslih osoba klirens iznosi oko 30 mL/min. Klirens lamotrigina je primarno metabolički, s daljnjom eliminacijom konjugiranog glukuronida putem urina. Manje od 10% izlučuje se u nepromijenjenom obliku u urin, a oko 2% metabolita izlučuje se u feces. Klirens i poluvijek eliminacije nisu ovisni o dozi. Prosječni poluvijek eliminacije u zdravih odraslih osoba je približno 33 sata (raspon od 14 do 103 sata). U ispitivanju osoba s Gilbertovim sindromom, srednji klirens bio je smanjen za 32% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, ali vrijednosti su unutar raspona za opću populaciju.

Na poluvijek eliminacije lamotrigina značajno utječu lijekovi koje bolesnik istodobno uzima. Prosječni poluvijek eliminacije je smanjen za približno 14 sati kad se primjenjuje istodobno s lijekovima koji induciraju glukuronidaciju, kao što su karbamazepin i fenitoin. Pri istodobnoj primjeni s valproatom prosječni poluvijek eliminacije je produljen do približno 70 sati (vidjeti dio 4.2.).

### Linearnost

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

## **Posebne skupine bolesnika**

### Pedijatrijska populacija

Klirens prilagođen tjelesnoj težini je viši u djece nego u odraslih, s najvišim vrijednostima u djece do pet godina. Poluvijek eliminacije 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, a povećava se do prosječnih vrijednosti od 45 do 50 sati kad se istovremeno primjenjuje samo s valproatom (vidjeti dio 4.2.).

### Djeca u dobi od 2 do 26 mjeseci

U 143 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 26 mjeseci, tjelesne težine 3 do 16 kg, koji su primali slične oralne doze po kg tjelesne težine kao i starija djeca (iznad 2 godine starosti) iste tjelesne težine, klirens lamotrigina je bio smanjen. Prosječni poluvijek eliminacije je procijenjen na 23 sata u djece mlađe od 26 mjeseci kada se lamotrigin primjenjuje uz induktore enzima, na 136 sati pri istodobnoj primjeni s valproatom te 38 sati u ispitanika liječenih bez induktora /inhibitora enzima.

Interindividualna varijabilnost za oralni klirens je bila visoka u skupini pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 26 mjeseci (47%). Predviđene razine serumske koncentracije u djece od 2 do 26 mjeseci bile su općenito u istom rasponu kao i one u starije djece, iako će vjerojatno veće vrijednosti  $C_{max}$  biti opažene u pojedine djece s tjelesnom težinom manjom od 10 kg.

### Starije osobe

Rezultati populacijske 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 pojedinačnih doza, prividni klirens se smanjio za 12%, s 35 mL/min u dobi od 20 godina, do 31 mL/min u dobi od 70 godina. Smanjenje nakon 48 tjedana liječenja bilo je 10%; sa 41 na 37 mL/min između skupina mladih i starijih osoba. Nadalje, farmakokinetika lamotrigina ispitivana je u 12 zdravih starijih ispitanika nakon pojedinačne doze od 150 mg. Prosječni klirens u starijih (0,39 mL/min/kg) je u rasponu prosječnih vrijednosti klirensa (0,31 do 0,65 mL/min/kg), dobivenih u devet ispitivanja u mlađih odraslih osoba nakon pojedinačnih doza od 30 do 450 mg.

### Oštećenje bubrega

Dvanaest dobrovoljaca s kroničnim zatajenjem bubrega i dodatnih šest pojedinaca podvrgnutih hemodijalizi dobilo je jednokratnu dozu od 100 mg lamotrigina. Prosječni klirens bio je 0,42 mL/min/kg (kronično zatajenje bubrega), 0,33 mL/min/kg (vrijeme između hemodijaliza) i 1,57 mL/min/kg (tijekom hemodijalize), u usporedbi s 0,58 mL/min/kg u zdravih dobrovoljaca. Prosječni poluvijek eliminacije u plazmi iznosio je 42,9 sati (kronično zatajenje bubrega), 57,4 sata (između hemodijalize) i 13,0 sati (tijekom hemodijalize), u usporedbi s 26,2 sata u zdravih dobrovoljaca. U prosjeku, oko 20% (raspon = 5,6 do 35,1) količine lamotrigina prisutne u tijelu eliminirano je tijekom 4-satne hemodijalize. Za tu skupinu bolesnika, početne doze lamotrigina moraju se odrediti prema istovremenoj 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

Ispitivanje farmakokinetike jednokratne doze provedeno je u 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 s oštećenjem jetre stupnja A, B, ili C (klasifikacija prema Child-Pugh), u usporedbi s 0,34 mL/min/kg u zdravih kontrolnih ispitanika. Početne doze, doze povišenja 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 ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali su primijećene smanjena fetalna tjelesna težina i usporena osifikacija skeleta pri izlaganju vrijednostima nižima ili sličnima očekivanoj kliničkoj izloženosti. 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 izloženosti.

U štakora 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 očekivanoj kliničkoj izloženosti.

U mladih štakora primijećeni su učinak na učenje u *Biel maze* testu, mala odgoda u balanoprepucijskom razdvajanju i vaginalnoj prohodnosti, te smanjeno dobivanje na postnatalnoj tjelesnoj težini u F1 životinja pri izloženosti približno dvostruko višim dozama od terapijskih za odrasle ljude.

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

Lamotrigin je izazvao o dozi ovisnu inhibiciju terminalnog protoka u hERG kanalima (org. *hERG channel tail current*) u ljudskim embrionalnim stanicama bubrega. Vrijednost  $IC_{50}$  bila je oko devet puta veća od najveće slobodne terapijske koncentracije. Lamotrigin nije izazvao produljenje QT intervala u životinja pri izlaganju približno dva puta višim dozama od maksimalnih slobodnih terapijskih koncentracija. U kliničkom ispitivanju nije bilo klinički značajnog učinka lamotrigina na QT interval u zdravih odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1.).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da pri terapijski relevantnim koncentracijama lamotrigin djeluje kao antiaritmik razreda IB. Inhibira natrijeve kanale u srčanom mišiću u ljudi uz brz nastup djelovanja i pomak kinetike te snažnu ovisnost o voltaži, što je u skladu s drugim antiaritmikima razreda IB. U temeljitom ispitivanju utjecaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) u zdravih osoba. Međutim, u bolesnika s klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom srčanom bolešću lamotrigin bi mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i inducirati proaritmiju (vidjeti dio 4.4.).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

kalcijev karbonat  
aluminijev magnezijev silikat  
natrijev škroboglikolat  
niskosupstituirana hidroksipropilceluloza  
povidon  
celuloza, mikrokristalična  
saharinnatrij  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
aroma crnog ribizla  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Lamal 25 mg tablete

30 (3x10) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

60 (6x10) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

#### Lamal 50 mg tablete

30 (3x10) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

60 (6x10) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji

#### Lamal 100 mg tablete

30 (2x15) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

60 (4x15) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji

#### Lamal 200 mg tablete

30 (2x15) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

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

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel.: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

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

Lamal 25 mg tablete: HR-H-345118531

Lamal 50 mg tablete: HR-H-280480559

Lamal 100 mg tablete: HR-H-338019615

Lamal 200 mg tablete: HR-H-889804751

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. rujna 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. studenoga 2017.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. studenog 2023.