

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lamictal 2 mg tablete za žvakanje/oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje/oralnu suspenziju sadrži 2 mg lamotrigina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje/oralnu suspenziju.

Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete veličine 4,76 mm s mirisom crnog ribiza. Jedna je strana s ukošenim rubom i oznakom „LTG“ iznad broja 2. Na drugoj se strani nalazi oznaka od dvije pod pravim kutem međusobno preklapajuće elipse. Tablete mogu biti blago prošarane.

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. Lamictal 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 apsansa.

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).

Lamictal nije indiciran za akutno liječenje maničkih ili depresivnih epizoda.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lamictal tablete za žvakanje/oralnu suspenziju mogu se sažvakati, otopiti u malom volumenu vode (barem dovoljnom da pokrije cijelu tabletu) ili progutati cijele s malo vode. Ne pokušavajte primijeniti djelomične količine tableta za žvakanje/oralnu suspenziju.

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 uvođenje terapije

Prilikom ponovnog uvođenja terapije lijekom Lamictal u bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli primjenu lijeka Lamictal, liječnici koji propisuju lijek moraju procijeniti potrebu za postupnim povišenjem doze do doze održavanja, s obzirom da je rizik od pojave teškog 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 poluvijeka (vidjeti dio 5.2), lamotrigin u principu treba povisivati do doze održavanja prema odgovarajućem režimu doziranja.

Ne preporučuje se ponovno uvoditi Lamictal u terapiju bolesnicima koji su liječenje prekinuli zbog osipa nastalog zbog prethodnog liječenja lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno ne premašuje rizik.

Epilepsija

Preporučeno postupno povišenje doze i doze održavanja za odrasle i adolescente u dobi od 13 i više godina (Tablica 1.), te za djecu i adolescente u dobi od 2 do 12 godina (Tablica 2.) prikazani su u nastavku teksta. Zbog rizika od pojave osipa, ne smiju se prekoračiti početna doza kao niti daljnja povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

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

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

Režim 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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 50 - 100 mg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor Kod pojedinih bolesnika za postizanje optimalnog 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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 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/ritonavirom	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	200 – 400 mg/dan (podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 100 mg svakih 7 -14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor Kod pojedinih bolesnika za postizanje optimalnog 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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 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 predloženi režim liječenja za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.			

*Tablica 2: Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 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
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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 0,6 mg/kg/dan svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s najvišom 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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 0,3 mg/kg/dan svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s najvišom 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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 1,2 mg/kg/dan svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s najvišom 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) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za najviše 0,6 mg/kg/dan svakih 7 – 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor, s najvišom dozom održavanja od 200 mg/dan
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidjeti dio 4.5) mora se primijeniti predloženi režim liječenja za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.			

*(Gdje su tablete od 2 mg najniža doza na tržištu) NAPOMENA: Ako je izračunata dnevna doza u bolesnika koji uzimaju valproat 1 mg ili više, ali niža od 2 mg, tada se Lamictal 2 mg tablete za žvakanje/oralnu suspenziju mogu uzimati svaki drugi dan tijekom prva dva tjedna. Ako je izračunata dnevna doza u bolesnika koji uzimaju valproat niža od 1 mg, tada se Lamictal ne smije primjenjivati. NE pokušavajte primijeniti djelomične količine tableta za žvakanje/oralnu suspenziju.

*(Gdje su tablete od 5 mg najniža doza na tržištu) NAPOMENA; Ako je izračunata dnevna doza u bolesnika koji uzimaju valproat između 2,5 mg i 5 mg, tada se tablete mogu uzimati svaki drugi dan tijekom prva dva tjedna. Ako je izračunata dnevna doza u bolesnika koji uzimaju valproat niža od 2,5 mg, tada se lamotrigin tablete za žvakanje/oralna suspenzija ne smije primjenjivati. NE pokušavajte primijeniti djelomične količine tableta za žvakanje/oralnu suspenziju.

** Ako se izračunata doza lamotrigina ne može postići cijelim tabletama, dozu je potrebno zaokružiti na najbližu cijelu tabletu.

Kako biste bili sigurni da je terapijska doza održana, mora se pratiti tjelesna težina djeteta, a dozu prilagoditi promjenama u težini. Vjerojatno je da će bolesnicima u dobi od dvije do šest godina biti potrebna doza održavanja iz više razine preporučenog raspona doza.

Ako se postigla kontrola epilepsije kombiniranim liječenjem, može se prekinuti s istovremenom primjenom AED-a, a bolesnici mogu nastaviti liječenje s lijekom Lamictal u monoterapiji.

Djeca mlađa od 2 godine

Ograničeni su podaci o djelotvornosti i sigurnosti lamotrigina u kombiniranoj terapiji parcijalnih napadaja u djece u dobi od 1 mjeseca do 2 godine (vidjeti dio 4.4). Ne postoje podaci za djecu mlađu od 1 mjeseca. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Lamictal 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

Preporučeno postupno povišenje doze i doza održavanja za odrasle u dobi od 18 i više godina prikazane su u dolje navedenim tablicama. Prijelazni režim uključuje povišenje doze lamotrigina do stabilne doze 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.). Prilagodba doze nakon dodavanja drugih psihotropnih lijekova i/ili AED-a također je prikazana u nastavku (Tablica 5.). Zbog rizika od pojave osipa ne smiju se prekoračiti početna doza kao niti daljnje povišenje 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

Režim 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 (vidi 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 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 (primijenjeno kao 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 najviša 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 povišavati 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), doza se mora povišavati 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 u nastavku.

Režim liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina (prije prekida)	1. tjedan (početak prekida)	2. tjedan	3. tjedan i nadalje *
Povlačenje valproata iz primjene (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – vidi dio 4.5), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Kada se valproat povlači iz primjene, udvostruči se stabilizacijska doza, ne prelazeći povećanje 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	Održavati ciljnu 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 (vidi dio 4.5), preporučeni režim liječenja za lamotrigin je da se u početku održava postojeća doza i liječenje lamotriginom prilagodi prema kliničkom odgovoru.				

* Doza se prema potrebi može povisivati 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 temelju studija ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, preporučuje se sljedeće:

Režim 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	Održavati ciljnu dozu postignutu postupnim povišenjem 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), mora se primijeniti preporučeni režim liječenja za lamotrigin s istodobnom primjenom valproata.				

Prekid primjene lijeka Lamictal 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 lijeka Lamictal bez postupnog smanjivanja doze.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Lamictal se ne preporučuje u djece mlađe 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 lijeka Lamictal 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 najveći 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 koje su na dozi održavanja lamotrigina, te NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina u većini će slučajeva biti potrebno čak dvostruko povišiti (vidi dio 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. Povišenje doze ne smije prijeći ovu stopu, osim ako klinički odgovor ne podržava veća povišenja 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. U žena koje uzimaju hormonske kontraceptive, a koji uključuju jedan tjedan neaktivnog liječenja, potrebno je provesti praćenje razine 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 u većini će slučajeva biti potrebno sniziti čak za 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. U žena koje žele prekinuti uzimanje hormonskih kontraceptiva, što uključuje jedan tjedan neaktivnog liječenja, potrebno je provesti praćenje razine lamotrigina u serumu tijekom 3. tjedna aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan aktivnog ciklusa hormonskog kontraceptiva. Uzorci za procjenu razine 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

Povišenje 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

Prilagodba preporučene doze održavanja lamotrigina možda neće biti potrebna.

Primjena s atazanavirom/ritonaviro

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

U bolesnika koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne uzimaju lijekove koji induciraju glukuronidaciju, doza lamotrigina će se možda morati povišiti ako se uvodi terapija atazanavirom/ritonaviro, ili smanjiti ako se prestaje s terapijom atazanavirom/ritonaviro. Potrebno je kontrolirati razinu lamotrigina u plazmi dva tjedna prije te tijekom dva tjedna nakon početka ili prestanka terapije atazanavirom/ritonaviro kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidjeti dio 4.5).

Primjena s lopinavirom/ritonaviro

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povišenja doze lamotrigina kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji lopinavirom/ritonaviro.

U bolesnika koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne uzimaju lijekove koji induciraju glukuronidaciju, doza lamotrigina će se možda morati povišiti ako se uvodi terapija lopinavirom/ritonaviro, ili smanjiti ako se prestaje s terapijom lopinavirom/ritonaviro. Potrebno je kontrolirati razinu lamotrigina u plazmi dva tjedna prije te tijekom dva tjedna nakon početka ili prestanka terapije lopinavirom/ritonaviro kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe (starije od 65 godina)

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

Oštećenje bubrega

Potreban je oprez u primjeni lijeka Lamictal u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Za bolesnike s terminalnim stadijem zatajenja 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 jetre

Početna doza, povećavanje doze, 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. Povećanje doze i doza održavanja moraju se prilagoditi kliničkom odgovoru (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

Osip na koži

Zabilježene su nuspojave po tipu kožne reakcije, 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).

U odraslih osoba uključenih u ispitivanja koja koriste trenutne preporuke doziranja lamotrigina, incidencija teških osipa na koži je oko 1 na 500 bolesnika s epilepsijom. Otprilike polovina tih 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 viši je nego u odraslih. Raspoloživi podaci iz brojnih ispitivanja pokazuju da je incidencija osipa koji zahtijevaju hospitalizaciju djece 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 povišenja 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 ovih bolesnika nego u bolesnika bez takve anamneze.

Sve bolesnike (odrasle i djecu) koji razviju osip potrebno je odmah procijeniti, a primjenu lijeka Lamictal trenutno prekinuti, osim ako osip očigledno nije povezan s liječenjem lamotriginom. Ne preporučuje se ponovno uvoditi liječenje s lijekom Lamictal 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 tih se bolesnika liječenje lamotriginom više nikada ne smije ponovno uvoditi.

Osip je također prijavljen kao dio DRESS-a, poznatog i kao sindrom preosjetljivosti. Ovo stanje je povezano s različitim sistemskim simptomima, uključujući vrućicu, limfadenopatiju, edem lica, abnormalne vrijednosti nalaza ispitivanja krvi, jetrene funkcije, bubrežne funkcije te 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 potrebno je odmah procijeniti te prekinuti s primjenom lijeka Lamictal, ako se ne može utvrditi neka druga etiologija.

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

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 limfohistiocitoza (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 prijavljeno su u bolesnika liječenih AED-ima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja AED-a također je 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 ili ne uzimaju lijekove za bipolarni poremećaj, uključujući i Lamictal. Stoga se bolesnici koji uzimaju Lamictal za bipolarni poremećaj moraju pomno pratiti radi kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i suicidalnosti, osobito na početku liječenja ili za vrijeme promjena doze. Određeni bolesnici, poput onih s anamnezom suicidalnog ponašanja ili misli, mlađe odrasle osobe, adolescenti 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 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 povezuje se s gubitkom kontrole napadaja. Nakon titracije doze, više doze održavanja lamotrigina (za čak dvostruko), biti će potrebne u većini slučajeva za postizanje najvećeg 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 kontrolirati 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 razina 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 ispitivane, iako mogu slično utjecati na farmakokinetičke parametre lamotrigina.

Učinci lamotrigina na djelotvornost hormonskih kontraceptiva

Ispitivanje interakcije u 16 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da, kada se lamotrigin i hormonski kontraceptivi (kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel) primjenjuju u kombinaciji, postoji umjeren porast klirensa levonorgestrela i promjene 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 ove promjene rezultiraju smanjenjem kontraceptivnog učinka u pojedinih bolesnica koje uzimaju hormonske pripravke s lamotriginom. Stoga je potrebno uputiti bolesnice da odmah prijave promjene u menstrualnom ciklusu, npr. 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 doziranja u ljudi, lamotrigin nije uzrokovao značajne promjene u koncentraciji hemoglobina, srednjem 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 ispitivanjima jednokratnih doza u ispitanika 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 lamotrigin

Lamictal se ne smije primjenjivati u bolesnika koji se trenutno liječe s bilo kojim drugim pripravkom koji sadrži lamotrigin bez savjetovanja 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 Brugadin 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 Brugadin 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.

Pomoćne tvari

Lamictal tablete za žvakanje/oralnu suspenziju sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 lijeka Lamictal može izazvati povratak napadaja ('rebound' učinak). Doza lijeka Lamictal 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 rabdomiolize, multiorganske disfunkcije te diseminirane intravaskularne koagulacije, ponekad s fatalnim ishodom. Pojavili su se slični slučajevi povezani s primjenom 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 induktorima enzima slabiji nego na kombinaciju s antiepilepticima koji ne induciraju enzime. Razlog nije jasan.

U 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 povezano je s povećanim rizikom od suicidalnih misli i ponašanja u djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronil-transferaze (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. Nema dokaza da lamotrigin uzrokuje klinički značajnu indukciju ili inhibiciju enzima citokroma P450. Lamotrigin može inducirati vlastiti metabolizam ali je učinak umjeren i vjerojatno neće imati značajnih kliničkih posljedica.

Oni lijekovi za koje je dokazano da imaju klinički relevantan utjecaj na koncentraciju 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 povećavaju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji 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
		topiramid
		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 koje uključuju antiepileptike

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

Određeni AED-i (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji induciraju enzime citokroma P450, također induciraju UGT, te stoga pojačavaju metabolizam lamotrigina. U bolesnika koji istodobno primaju terapiju fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili primidonom, potrebno je primijeniti odgovarajući režim 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 obično se povlače kada se snizi doza karbamazepina. Sličan učinak primijećen je 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 primijenjen u kombinaciji s okskarbazepinom. Međutim, u prospektivnom ispitivanju 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, u 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 temelju retrospektivne analize razina u plazmi u 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 kliničkih ispitivanja kontroliranih placebo. 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 dinamičke 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.

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

U skupnoj analizi podataka iz tri placebo 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 AED-a u plazmi, kontrolirana ispitivanja nisu pokazala da lamotrigin utječe na koncentracije istodobno primijenjenih 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 osoba, nije se promijenila istodobnom primjenom lamotrigina 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 ispitivanju u zdravih odraslih dobrovoljaca, 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 u 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 primjenjivao samo risperidon, odnosno niti jednim kada se primjenjivao samo lamotrigin.

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

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje lamotriginovog primarnog metabolita, 2-N-glukuronida, bilo minimalno inhibirano istodobnom inkubacijom s amitriptilnom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom. Ova ispitivanja također su pokazala da nije vjerojatno da se metabolizam lamotrigina inhibira klozapinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertralinom ili trazodonom. Nadalje, ispitivanje metabolizma bufuralola, na preparatima mikrosoma ljudske jetre, pokazalo 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, prosječno, otprilike dvostruko više nego tijekom istodobne terapije (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze prema smjernicama preporučenog povećanja doze za lamotrigin samo na temelju 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 ispitivanja ukazalo je na određeni stupanj gubitka supresije hormonske aktivnosti jajnika u pojedinih žena, iako je mjerenje progesterona u serumu pokazalo da nije bilo hormonskih dokaza ovulacije u bilo koje 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 provedena ispitivanja drugih hormonskih pripravaka za žene.

Interakcije koje uključuju druge lijekove

U ispitivanju na 10 muških dobrovoljaca, rifampicin je povećao klirens, te smanjio poluvijek lamotrigina zbog indukcije jetrenih enzima odgovornih za glukuronidaciju. U bolesnika koji istodobno primaju rifampicin, mora se primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, lopinavir/ritonavir otprilike su prepolovili koncentracije lamotrigina u plazmi, vjerojatno indukcijom glukuronidacije. U bolesnika na istodobnoj terapiji lopinavirom/ritonavikom, mora se primijeniti odgovarajući režim liječenja (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju u odraslih zdravih dobrovoljaca, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg), primjenjivani tijekom 9 dana, smanjili su lamotriginu (jedna doza od 100 mg) plazmatski AUC u prosjeku za 32% i C_{max} u prosjeku za 6%. U bolesnika koji primaju istodobno liječenje atazanavirom/ritonavikom, mora se 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 metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog prijenosnika 2 (OCT 2) pri potencijalno klinički značajnim koncentracijama. Ovi podaci pokazuju da je lamotrigin inhibitor prijenosnika OCT-a 2 referentne IC50

vrijednosti od 53,8 µM. Istodobna primjena lamotrigina s lijekovima koji se izlučuju putem bubrega i supstrati su prijenosnika 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 u 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. Antiepileptičko liječenje mora se revidirati kada žena planira trudnoću. Žene koje se liječe od epilepsije moraju izbjegavati nagli prekid terapije AED-ima, s obzirom da on može dovesti do ponovnog izbijanja napadaja koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Monoterapija se treba primjenjivati kad god je to moguće jer terapija višestrukim AED-ima može biti povezana s višim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o pridruženim antiepilepticima.

Rizik povezan s lamotriginom

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicamaizloženih lamotriginu u monoterapiji tijekom prvog tromjesečja trudnoće (više od 8700 trudnica) ne upućuje na znatno povišenje rizika od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

Lamotrigin ima blagi inhibicijski učinak na reduktazu dihidrofolne kiseline, te stoga teorijski može dovesti do povećanog rizika od embriofetalnog oštećenja sniženjem razina folne kiseline. Kada se planira trudnoća i tijekom rane trudnoće, potrebno je razmotriti dodatno uzimanje folne kiseline.

Fiziološke promjene tijekom trudnoće mogu utjecati na razine lamotrigina i/ili terapijski učinak. Prijavljene su snižene razine lamotrigina u plazmi tijekom trudnoće s potencijalnim rizikom od gubitka kontrole napadaja. Nakon poroda, razine 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 vrijeme 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 povezane s dozom lijeka.

Dojenje

Zabilježeno je da lamotrigin prelazi u majčino mlijeko u visoko varijabilnim koncentracijama što rezultira u ukupnim razinama lamotrigina u dojenčadi do otprilike 50% razine lamotrigina u majke. Stoga, kod neke dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom, serumske koncentracije lamotrigina mogu doseći razine pri kojima se javlja farmakološki učinak.

Potencijalnu dobit 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

Pokusi na životinjama nisu otkrili učinke lamotrigina na smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom da postoje individualne varijacije u odgovoru na sve oblike liječenja AED-ima, bolesnici koji uzimaju Lamictal 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. Dva ispitivanja na dobrovoljcima pokazala 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 nuspojava lamotrigina prijavljene su nuspojave neurološke prirode kao što su omaglica i diplopija. Stoga, bolesnici moraju vidjeti kako terapija lijekom Lamictal 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hematološke abnormalnosti ¹ uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu	Vrlo rijetko
	hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	limfadenopatija ¹	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	sindrom preosjetljivosti ²	Vrlo rijetko
	hipogamaglobulinemija	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	agresija, razdražljivost	Često
	konfuzija, halucinacije, tikovi	Vrlo rijetko
	noćne more	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^{†§}	Vrlo često
	somnolencija ^{†§} , omaglica ^{†§} , tremor [†] , nesаница [†] , agitiranost [§]	Često
	ataksija [†]	Manje često
	nistagmus [†] , aseptični meningitis (vidjeti dio 4.4)	Rijetko
	nestabilnost, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti ³ , ekstrapiramidni učinci, koreoatetozna [†] , porast učestalosti napadaja	Vrlo rijetko
Poremećaji oka	diplopija [†] , zamućen vid [†]	Manje često
	konjunktivitis	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava	mučnina [†] , povraćanje [†] , proljev [†] , suha usta [§]	Često
Poremećaji jetre i žuči	zatajenje jetre, disfunkcija jetre ⁴ , povišene vrijednosti jetrenih enzima	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip na koži ^{5†§}	Vrlo često
	alopecija, reakcija fotoosjetljivosti	Manje često
	Stevens–Johnsonov sindrom [§]	Rijetko
	toksična epidermalna nekroliza	Vrlo rijetko
	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ²	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija [§]	Često
	reakcije slične lupusu	Vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i	tubulointersticijski nefritis, sindrom	Nepoznato

mokraćnog sustava	tubulointersticijskog nefritisa i uveitisa	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor [†] , bol [§] , bol u leđima [§]	Često

Opis odabranih nuspojava

¹ 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).

² 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, jetrene i bubrežne funkcije. 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 lijeka Lamictal prekinuti, ako se ne može utvrditi neka druga etiologija reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.).

³ 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.

⁴ Disfunkcija jetre obično je povezana s reakcijama preosjetljivosti, ali su prijavljeni 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 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 lijeka Lamictal (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljene su ozbiljne, potencijalno po život opasne osipi na koži, uključujući Stevens–Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). 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 preporučenog povećanja doze lamotrigina (vidjeti dio 4.2)
- istodobnom primjenom valproata (vidjeti dio 4.2).

Prijavljene 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 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Preoziranje

Simptomi i znakovi

Prijavljen je akutni unos doza 10 do 20 puta viših od najveće terapijske doze uključujući smrtnu slučajevu. Preoziranje je rezultiralo simptomima koji uključuju nistagmus, ataksiju, poremećaj svijesti, generalizirane toničko-kloničke grčeve (grand mal napadaj) i komu. U preoziranih 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 preoziranja, 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). Ne postoji iskustvo s hemodijalizom kao metodom liječenja preoziranja. 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 uporabi i voltaži ovisan blokator natrijevih kanala reguliranih naponom. Inhibira postojano repetitivno "okidanje", neurona, te inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmiter koji ima ključnu ulogu u stvaranju epileptičnih napadaja). Ovi učinci vjerojatno doprinose antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Nasuprot tomu, mehanizmi putem kojih lamotrigin vrši terapijsko djelovanje u bipolarnom poremećaju nije utvrđen, iako se interakcija s o voltaži ovisnim natrijevim kanalima čini važnom.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima namijenjenim procjeni učinaka lijekova na središnji živčani sustav, rezultati dobiveni tijekom primjene doza od 240 mg lamotrigina u zdravih dobrovoljaca 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 drugom ispitivanju, 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.

Ispitivanje učinka lamotrigina na srčanu provodljivost

U ispitivanju provedenom sa zdravim odraslim dobrovoljcima procjenjivao se učinak ponovljenih doza lamotrigina (do 400 mg/dan) na srčanu provodljivost, što se ocjenjivalo uz pomoć 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

Učinak lamotrigina u prevenciji epizoda promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim I poremećajem ocjenjivan je u dva ispitivanja.

Ispitivanje 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 lamotrigina u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji, 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 najviše 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). Ispitivanje SCAB2006 imala je sličan dizajn kao ispitivanje SCAB2003, ali se od njega razlikovalo u procjeni fleksibilne doze lamotrigina (100 do 400 mg/dan), te je uključivalo bolesnike s bipolarnim I poremećajem, koji su nedavno imali ili trenutno imaju 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 Bipolarni I poremećaj			Ispitivanje 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 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 ocjenjivale su se u malom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju

prekidanja terapije. Liječenje je započelo 177 ispitanika, s titracijom doze sličnom kao za djecu u dobi od 2 do 12 godina. Tablete lamotrigina od 2 mg najniža su 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 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 u odraslih osoba u toj vremenskoj točki. Sniženje doze do 90% bilo je potrebno u pojedinim bolesnika na kraju 2. tjedna. Trideset osam bolesnika koji su odgovorili na liječenje (smanjenje u učestalosti konvulzija za > 40%) bilo je randomizirano u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je nastavila primati lamotrigin. Udio ispitanika s neuspješnim liječenjem bio je 84% (16/19) u skupini koja je primala placebo i 58% (11/19) u skupini koja je primala lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%, 95% CI: -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

Ukupno je 256 ispitanika u dobi od 1 do 24 mjeseca bilo izloženo lamotriginu u rasponu doza od 1 do 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 ($\geq 50\%$), koje je bilo prijavljeno češće u 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 bipolarnе epizode popravilo ili poboljšalo dok su se liječili lamotriginom u kombinaciji s antipsihoticima ili drugim stabilizatorima raspoloženja. Rezultat primarne analize djelotvornosti (vrijeme do pojave bipolarnog događaja – TOBE, engl. *time to occurrence of a bipolar event*) nije postigao statističku značajnost (p=0,0717), stoga djelotvornost nije dokazana. Dodatno, rezultati za sigurnost pokazali su povećanu stopu prijavljivanja 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

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

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi oko 55%; nije vjerojatno da će odvajanje s proteina plazme rezultirati toksičnošću.

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

Biotransformacija

UDP-glukuronil-transferaze identificirane 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 ostalih AED-a, podaci ukazuju da nije vjerojatna pojava interakcije između lamotrigina i lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P₄₅₀.

Eliminacija

Klirens plazme u zdravih osoba iznosi oko 30 ml/min. Klirens lamotrigina primarno je metabolički, s daljnjom eliminacijom -konjugiranog glukuronida u urin. Manje od 10% izlučuje se u nepromijenjenom obliku u urin. Samo oko 2% metabolita lamotrigina izlučuje se u feces. Klirens i poluvijek nisu ovisni o dozi. Poluvijek u plazmi kod zdravih dobrovoljaca procijenjen je na oko 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 lamotrigina uvelike utječe istodobna primjena drugih lijekova. Srednji poluvijek smanjen je za oko 14 sati kada se primjenjuje s lijekovima koji induciraju glukuronidaciju, kao što su karbamazepin i fenitoin te je povećan do prosječno oko 70 sati kad se istodobno primjenjuje samo s valproatom (vidjeti dio 4.2).

Linearnost

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

Posebne skupine bolesnika

Djeca

Klirens prilagođen tjelesnoj težini viši je u djece nego odraslih, s najvišim vrijednostima u djece do pet godina. Poluvijek lamotrigina općenito je kraći u djece nego u odraslih sa srednjom vrijednosti od oko 7 sati kada se primjenjuje s lijekovima koji induciraju enzime, kao što su karbamazepin i fenitoin, i povećava se do srednjih vrijednosti od 45 do 50 sati kad se istodobno 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 mjeseca, težine 3 do 16 kg, klirens je bio smanjen u usporedbi sa starijom djecom iste tjelesne težine, a koji su primali slične oralne doze po kg tjelesne težine, kao i djeca starija od 2 godine. Prosječni poluvijek procijenjen je na 23 sata u djece mlađe od 26 mjeseci, koja su primala lijekove 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 u dobi od 2 do 26 mjeseci (47%). Predviđene razine koncentracija u serumu u djece u dobi 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 manjom 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 jednokratnih doza, prividni klirens se smanjio za 12%, sa 35 ml/min u dobi od 20 godina na 31 ml/min u 70. godini. Smanjenje nakon 48 tjedana liječenja bilo je 10%; sa 41 na 37 ml/min između skupina mladih i starijih osoba. Dodatno, farmakokinetika lamotrigina ispitivana je u 12 zdravih starijih osoba nakon jednokratne doze od 150 mg. Srednji klirens u starijih (0,39 ml/min/kg) u rasponu je srednjih vrijednosti klirensa (0,31 do 0,65 ml/min/kg), dobivenih u devet ispitivanja mladih odraslih osoba nakon jednokratnih 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. Srednji klirens iznosio je 0,42 ml/min/kg (kronično zatajenje bubrega), 0,33 ml/min/kg (u vrijeme između hemodijaliza) i 1,57 ml/min/kg (tijekom hemodijalize), u usporedbi s 0,58 ml/min/kg u zdravih dobrovoljaca. Srednji poluvijek u plazmi iznosio je 42,9 sata (kronično zatajenje bubrega), 57,4 sata (u vrijeme između hemodijaliza) 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 izlučilo se tijekom 4-satne hemodijalize. Za tu skupinu bolesnika, početne doze lamotrigina moraju se odrediti prema istodobno primijenjenim drugim lijekovima. 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 u 12 zdravih kontrolnih ispitanika. Srednji prividni 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, povišenja doze i doze održavanja moraju se općenito sniziti u bolesnika s umjerenim ili 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 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 primijećeni smanjena fetalna tjelesna težina i usporena osifikacija skeleta pri izlaganju razinama nižim ili sličnim očekivanoj kliničkoj izloženosti. S obzirom da izlaganje višim razinama 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 se lamotrigin primjenjivao 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 «Bielov maze»-ovom testu, malo kašnjenje u balanoprepucijskom razdvajanju i vaginalnoj prohodnosti, te smanjeno dobivanje na postnatalnoj tjelesnoj težini u F1 životinja pri izloženosti dozama otprilike dvostruko višim od terapijske izloženosti u odraslih ljudi.

Pokusi na životinjama nisu otkrili 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 IC₅₀ bila je oko devet puta veća od najveće slobodne terapijske koncentracije. Lamotrigin nije uzrokovao produljenje QT intervala u životinja pri izloženosti dozama oko dva puta većim od najveće slobodne terapijske koncentracije. 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
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
aluminijev magnezijev silikat
natrijev škroboglikolat, vrste A
povidon K30
saharinnatrij
magnezijev stearat
aroma crnog ribiza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boce sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i oznakom otvaranja.
Pakiranje od 30 tableta za žvakanje/oralnu suspenziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

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

HR-H-474350814

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. svibnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.04.2022.