SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Lamictal®, 5 mg, tablete za žvakanje/oralnu disperziju

INN: lamotrigin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje/oralnu disperziju sadrži 5 mg lamotrigina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Aroma crne ribizle (sadrži benzilalkohol)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje/oralnu disperziju.

Bele do skoro bele, duguljaste, zaobljene, bikonveksne tablete mirisa na crnu ribizlu, mogu biti blago prošarane, koje imaju s jedne strane utisnutu oznaku ″GS CL2″ a sa druge ″5″.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Odrasle osobe i adolescenti uzrasta od 13 godina i stariji
- Adjuvantna ili monoterapija parcijalnih napada i generalizovanih napada, uključujući tonično-klonične napade.
- Napadi povezani sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom. Lek Lamictal se primenjuje kao adjuvantna terapija, ali može biti primenjen kao inicijalni antiepileptični lek (AEL) u početnoj terapiji *Lennox-Gastaut* sindroma.

Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 12 godina
- Adjuvantna terapija parcijalnih i generalizovanih napada, uključujući tonično-klonične napade i napade udružene sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom.
- Monoterapija tipičnih apsans napada.

Bipolarni poremećaj

Odrasle osobe uzrasta od 18 godina i starije
- Prevencija pojave depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I kod kojih prevashodno dominiraju depresivne epizode (videti odeljak 5.1).

Lek Lamictal nije indikovan za primenu u akutnoj terapiji maničnih ili depresivnih epizoda.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Lamictal, tablete za žvakanje/oralnu disperziju, mogu se žvakati, dispergovati u maloj količini vode (dovoljnom da prekrije barem celu tabletu za žvakanje/oralnu disperziju) ili progutati cele sa malo vode. Ne

pokušavajte da primenite deo tablete za žvakanje/oralnu disperziju.
Ukoliko je izračunata doza lamotrigina (na primer, za terapiju kod dece obolele od epilepsije ili pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre) ne odgovara celim tabletama, tabletu ne treba deliti nego treba primeniti manji broj celih tableta.

Ponovno započinjanje terapije

Potrebno je da lekari koji propisuju lek procene potrebu za povećanjem doze do doze održavanja prilikom ponovog započinjanja terapije lekom Lamictal kod pacijenata koji su prekinuli sa primenom leka Lamictal iz bilo kog razloga, s obzirom na to da je rizik od pojave ozbiljnog osipa povezan sa primenom velikih inicijalnih doza i prekoračenjem preporučenog povećavanja terapijskih doza lamotrigina (videti odeljak 4.4). Što je protekao duži vremenski interval od primene prethodne doze, potrebno je u većoj meri obratiti pažnju na povećanje doze do doze održavanja. Ukoliko vremenski interval od prekida primene lamotrigina prevazilazi pet poluvremena eliminacije (videti odeljak 5.2), dozu leka Lamictal, u principu, je potrebno povećavati do doze održavanja u skladu sa odgovarajućom šemom doziranja.

Kod pacijenata kod kojih je prethodno prekinuta terapija lamotriginom zbog pojave osipa ne preporučuje se ponovno otpočinjanje terapije lekom Lamictal osim u slučaju kada potencijalna korist prevazilazi moguće rizike.

Epilepsija

Preporučeno povećanje doze i doze održavanja za odrasle osobe i adolescente uzrasta od 13 godina i starije (videti Tabelu 1) kao i za decu i adolescente uzrasta od 2 do 12 godina (videti Tabelu 2) navedeni su u daljem tekstu. Zbog rizika od pojave osipa ne treba prekoračiti inicijalnu dozu, kao i naknadna povećanja doze (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se iz terapijske šeme koja obuhvata primenu lamotrigina obustavi istovremeno primenjeni AEL ili se navedenoj šemi dodaju drugi AEL/lekovi, potrebno je obratiti pažnju na uticaj koji navedeni lekovi mogu imati na farmakokinetiku lamotrigina (videti odeljak 4.5).

Tabela 1: Odrasle osobe i adolescenti uzrasta od 13 godina i stariji– preporučena terapijska šema doziranja u lečenju epilepsije

Terapijska šema	nedelje 1+2	nedelje 3+4	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija:	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 50-100 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora Kod pojedinih pacijenata bila je potrebna primena 500 mg/dnevno kako bi se postigao željeni terapijski odgovor

Adjuvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na konkomitantnu primenu drugih lekova	12,5 mg/dnevno (primenjeno kao 25 mg svakog drugog dana)	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 25-50 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora
Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	200–400 mg/dnevno (podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 100 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora Kod pojedinih pacijenata bila je potrebna primena 700 mg/dnevno kako bi se postigao željeni terapijski odgovor
Adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina.	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 50-100 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora
Pacijentima koji uzimaju lekove za koje trenutno nije poznato da li farmakokinetički stupaju u interakciju sa lamotriginom (videti odeljak 4.5), potrebno je primeniti terapijsku šemu doziranja preporučenu za istovremenu primenu lamotrigina i valproata.			

*Tabela 2: Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 12 godina – preporučena terapijska šema doziranja u lečenju epilepsije (ukupna dnevna doza je izražena u mg/kg telesne mase/dnevno)***

Terapijska šema	nedelja 1+2	nedelja 3+4	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija tipičnih apsans napada:	0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	0,6 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	1-15 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 0,6 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno.
Adjuvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na istovremenu primenu drugih lekova	0,15 mg/kg/dnevno* (jednom dnevno)	0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno)	1-5 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 0,3 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno
Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata, ali uz: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dnevno (podeljeno u dve doze)	1,2 mg/kg/dnevno (podeljeno u dve doze)	5-15 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 1,2 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 400 mg/dnevno
Adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja	0,3 mg/kg/dnevno	0,6 mg/kg/dnevno	1-10 mg/kg/dnevno

primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina.	(jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	(jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	(jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 0,6 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno
Kod pacijenata koji primenjuju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije poznata (videti odeljak 4.5), potrebno je primeniti terapijsku šemu doziranja preporučenu za istovremenu primenu lamotrigina i valproata.			
*(Kad su tablete od 2 mg najmanja doza na tržištu) NAPOMENA: Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat 1 mg ili veća, ali manja od 2 mg, tada se lek Lamictal od 2 mg, tablete za žvakanje/oralnu disperziju mogu uzimati svaki drugi dan tokom prve dve nedelje. Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat manja od 1 mg, tada se lek Lamictal ne sme koristiti. NEMOJTE da pokušavate da primenite deo tablete za žvakanje/oralnu disperziju. *(Kad su tablete od 5 mg najmanja doza na tržištu) NAPOMENA:Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat od 2,5 mg do 5 mg, tada se lek Lamictal od 5 mg, tablete za žvakanje/oralnu disperziju mogu uzimati svaki drugi dan tokom prve dve nedelje. Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat manja od 2,5 mg , tada se lek Lamictal ne sme uzimati.NEMOJTE da pokušavate da primenite deo tablete za žvakanje/oralnu disperziju.			

** Ako se izračunata doza lamotrigina ne može postići primenom cele tablete, dozu treba zaokružiti na najbližu celu tabletu.

Kako bi se obezbedilo održavanje terapijske doze, potrebno je pratiti telesnu masu deteta i u slučaju promene telesne mase prilagoditi dozu leka koja se primenjuje. Veća je verovatnoća da će kod pacijenata uzrasta od 2 do 6 godina biti potrebna primena doze održavanja koja se nalazi u nivou najveće doze održavanja u preporučenom rasponu vrednosti doza.

U slučaju da je kontrola epilepsije postignuta primenom adjuvantne terapije, može se prekinuti sa istovremenom primenom AEL i nastaviti monoterapiju lekom Lamictal.

Deca uzrasta ispod 2 godine

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti primene lamotrigina u adjuvantnoj terapiji parcijalnih napada kod dece uzrasta od mesec dana do 2 godine (videti odeljak 4.4). Nema podataka o primeni lamotrigina kod dece mlađe od mesec dana. Zbog toga se ne preporučuje primena leka Lamictal kod dece mlađe od 2 godine. Ukoliko se, ipak, na osnovu kliničke slike donese odluka o potrebi terapijske primene lamotrigina, videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2.

Bipolarni poremećaj

Preporučeno povećanje doze i doza održavanja za odrasle osobe uzrasta 18 godina i starije, navedene su u tabelama u daljem tekstu. Prelazna terapijska šema podrazumeva povećanje doze lamotrigina tokom šest nedelja do postizanja doze održavanja tj. stabilizacije simptoma bolesti (Tabela 3), nakon čega se može prekinuti sa primenom druge psihotropne terapije i/ili AEL ukoliko je to klinički indikovano (Tabela 4). U daljem tekstu su takođe navedena prilagođavanja doze nakon uvođenja u terapiju drugih psihotropnih lekova

i/ili AEL (Tabela 5). Zbog rizika od pojave osipa, ne treba prekoračiti inicijalnu dozu, kao i naknadna povećanja doze (videti odeljak 4.4).

Tabela 3: Odrasle osobe uzrasta 18 godina i stariji – preporučeno povećanje doze do održavanja ukupne dnevne doze i stabilizacije simptoma u terapiji bipolarnog poremećaja

Terapijska šema	nedelja 1+2	nedelja 3+4	5. nedelja	Ciljna doza za postizanje stabilizacije (6. nedelja)*
Monoterapija lamotriginom ILI adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5)**:**				
Navedena šema doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina.	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	100 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	200 mg/dnevno – uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Opseg doza 100-400 mg/dnevno primenjen u kliničkim ispitivanjima
Adjuvantna terapija SA valproatom (inhibitorom glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5)**:**				
Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na konkomitantnu primenu drugih lekova	12,5 mg/dnevno (25 mg svakog drugog dana)	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	100 mg/dnevno – uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Može se primeniti maksimalno 200 mg/dnevno u zavisnosti od kliničkog odgovora
Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5)**:**				
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	200 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	300 mg/dnevno tokom 6. nedelje, ukoliko je neophodno povećanje do uobičajene ciljne doze od 400 mg/dnevno tokom 7. nedelje za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (podeljeno u dve doze)
Kod pacijenata koji uzimaju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije				

poznata (videti odeljak 4.5), za povećanje doze koristiti terapijsku šemu preporučenu za istovremenu primenu lamotrigina i valproata.

*Ciljna doza za postizanje stabilizacije simptoma će se menjati u zavisnosti od kliničkog odgovora

Tabela 4: Odrasle osobe uzrasta 18 i više godina – ukupna dnevna doza održavanja stabilizacije nakon obustave istovremeno primenjenih lekova u terapiji bipolarnog poremećaja

Nakon postizanja ciljne dnevne doze održavanja stabilizacije simptoma, može se prekinuti primena drugih lekova u skladu sa preporukama navedenim u nastavku.

Terapijska šema	Trenutna doza lamotrigina za postizanje stabilizacije simptoma (pre obustave drugih lekova)	1. nedelja (početak obustave)	2. nedelja	3. nedelja nadalje*
Obustava valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina**:**				
Nakon obustave valproata iz terapije, udvostručiti dozu održavanja, ne prekoračujući povećanje doze za više od 100 mg/nedeljno	100 mg/dnevno	200 mg/dnevno	Održavanje navedene doze (200 mg/dnevno) (podeljeno u dve doze)	
	200 mg/dnevno	300 mg/dnevno	400 mg/dnevno	Održavanje navedene doze (400 mg/dnevno)
Obustava induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina**:**				
Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom obustave iz terapije u nastavku navedenih lekova: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	400 mg/dnevno	400 mg/dnevno	300 mg/dnevno	200 mg/dnevno
	300 mg/dnevno	300 mg/dnevno	225 mg/dnevno	150 mg/dnevno
	200 mg/dnevno	200 mg/dnevno	150 mg/dnevno	100 mg/dnevno
Obustava iz terapije lekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina (videti odeljak 4.5)**:**				
Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom povlačenja iz terapije lekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	Održavanje ciljne doze postignute povećanjem doze (200 mg/dnevno; podeljeno u dve doze) (opseg doza 100-400 mg/dnevno)			
Kod pacijenata koji primenjuju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije poznata (videti odeljak 4.5), preporučena terapijska šema lamotrigina podrazumeva inicijalno održavanje trenutno primenjene doze i prilagođavanje terapije lamotriginom na osnovu kliničkog odgovora.				

* Prema potrebi moguće povećanje doze do 400 mg/dnevno

Tabela 5: Odrasle osobe uzrasta 18 godina i starije – prilagođavanje dnevne doze lamotrigina nakon uvođenja drugih lekova u terapiju bipolarnog poremećaja

Nema kliničkog iskustva u prilagođavanju dnevne doze lamotrigina nakon uvođenja u terapiju drugih lekova. Međutim, na osnovu kliničkih ispitivanja interakcije sa drugim lekovima moguće je dati u nastavku navedene preporuke:

<table>
<tr><td>Terapijska šema</td><td>Trenutna doza lamotrigina za postizanje stabilizacije simptoma (pre uvođenja drugih lekova u terapiju)</td><td>1. nedelja (početak uvođenja drugih lekova u terapiju)</td><td>2. nedelja</td><td>3. nedelja nadalje</td></tr>
<tr><td colspan="5">Uvođenje valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Navedena šema doziranja primenjuje se prilikom uvođenja valproata u terapiju bez obzira na istovremenu primenu drugih lekova</td><td>200 mg/dnevno</td><td>100 mg/dnevno</td><td colspan="2">Održavanje navedene doze (100 mg/dnevno)</td></tr>
<tr><td>300 mg/dnevno</td><td>150 mg/dnevno</td><td colspan="2">Održavanje navedene doze (150 mg/dnevno)</td></tr>
<tr><td>400 mg/dnevno</td><td>200 mg/dnevno</td><td colspan="2">Održavanje navedene doze (200 mg/dnevno)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Uvođenje induktora glukuronidacije lamotrigina kod pacijenata koji NE primenjuju valproat (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Navedenu šemu doziranja treba primenjivati prilikom uvođenja sledećih lekova u terapiju, bez primene valproata:

fenitoin
karbamazepin
fenobarbital
primidon
rifampicin
lopinavir/ritonavir</td><td>200 mg/dnevno</td><td>200 mg/dnevno</td><td>300 mg/dnevno</td><td>400 mg/dnevno</td></tr>
<tr><td>150 mg/dnevno</td><td>150 mg/dnevno</td><td>225 mg/dnevno</td><td>300 mg/dnevno</td></tr>
<tr><td>100 mg/dnevno</td><td>100 mg/dnevno</td><td>150 mg/dnevno</td><td>200 mg/dnevno</td></tr>
<tr><td colspan="5">Uvođenje u terapiju lekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina (videti odeljak 4.5):</td></tr>
<tr><td>Navedenu šemu doziranja treba primenjivati prilikom uvođenja u terapiju drugih lekova koji značajno ne inhibiraju ili ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina</td><td colspan="4">Održavanje ciljne doze postignute povećanjem doze (200 mg/dnevno; opseg doza 100-400 mg/dnevno)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Kod pacijenata koji uzimaju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije poznata (videti odeljak 4.5), za povećanje doze koristiti terapijsku šemu preporučenu za istovremenu primenu</td></tr>
</table>

lamotrigina i valproata.

Prekid terapije lekom Lamictal kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem
U kliničkim ispitivanjima nije zabeleženo povećanje incidence, težine ili tipa neželjenih dejstava koja su se javljala nakon iznenadnog prekida primene lamotrigina u odnosu na placebo. Zbog toga, pacijenti mogu prekinuti sa uzimanjem leka Lamictal bez postepenog smanjenja doze.

Deca i adolescenti uzrasta ispod 18 godina
Ne preporučuje se primena leka Lamictal kod dece mlađe od 18 godina, jer sprovedenim randomizovanim kliničkim ispitivanjem obustave terapije nije dokazana značajna efikasnost, a zabeležena je povećana prijava suicidalnosti (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Opšte preporuke za doziranje leka Lamictal u posebnim populacijama pacijenata

Žene koje koriste hormonsku kontraceptivnu terapiju
Primena terapijske kombinacije etiniloestradiol/levonorgestrel (30 mikrograma/150 mikrograma) približno dvostruko povećava klirens lamotrigina, dovodeći do smanjenja koncentracije lamotrigina. Nakon titracije, može biti potrebna primena većih (do dvostukih) doza održavanja lamotrigina kako bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. Tokom jednonedeljnog prekida primene kontraceptiva (engl. *pill-free week*), uočeno je dvostruko povećanje koncentacije lamotrigina. Nije moguće isključiti pojavu dozno-zavisnih neželjenih dejstava. Zbog toga, treba savetovati pacijenta da kao prvi izbor kontraceptivnih lekova koristi one koji ne zahtevaju jednonedeljni prekid (npr. kontinuirana primena hormonske kontraceptivne terapije ili nehormonskih metoda; videti odeljke 4.4 i 4.5).

Započinjanje primene hormonske kontraceptivne terapije kod pacijentkinja koje primenjuju doze održavanja lamotrigina i NE primenjuju induktore glukuronidacije lamotrigina
U najvećem broju slučajeva biće potrebno da se doza održavanja lamotrigina poveća do dvostruko (videti odeljke 4.4 i 4.5). Preporučuje se da se od trenutka započinjanja primene hormonske kontraceptivne terapije doza lamotrigina povećava za 50 do 100 mg/dnevno svake nedelje, u skladu sa individualnim kliničkim odgovorom pacijenta. Povećanja doze ne treba da prekorače navedene vrednosti, izuzev u slučaju da klinički odgovor podržava veća povećanja.
Može se razmotriti merenje koncentracija lamotrigina u serumu pre i nakon započinjanja primene hormonske kontraceptivne terapije, u cilju potvrde održavanja početnih koncentracija lamotrigina u serumu. Ukoliko je neophodno, potrebno je prilagoditi dozu. Kod žena koje primenjuju hormonsku kontraceptivnu terapiju koja uključuje jednonedeljni prekid primene kontraceptiva (engl. *pill-free week*), tokom 3. nedelje aktivne terapije potrebno je pratiti koncentraciju lamotrigina u serumu, npr. od 15. do 21. dana primene kontraceptivnih tableta. Zbog toga je potrebno razmotriti primenu kontracepcije bez postojanja nedelje terapijske pauze, kao prvi izbor kontraceptiva (npr. kontinuirana primena hormonske kontraceptivne terapije ili nehormonskih metoda; videti odeljke 4.4 i 4.5).

Prekid primene hormonske kontraceptivne terapije kod pacijentkinja koje primenjuju doze održavanja lamotrigina i NE primenjuju induktore glukuronidacije lamotrigina
U najvećem broju slučajeva biće potrebno smanjenje doze održavanja lamotrigina do 50% (videti odeljke 4.4 i 4.5). Preporučuje se da se dnevna doza lamotrigina postepeno smanjuje za 50 do 100 mg nedeljno (smanjenje po nedelji ne treba da prekorači 25% ukupne dnevne doze) tokom perioda od 3 nedelje, izuzev u slučaju da klinički odgovor zahteva drugačije. Može se razmotriti merenje koncentracija lamotrigina u serumu pre i nakon prekida primene hormonske kontraceptivne terapije, u cilju potvrde održavanja početnih koncentracija lamotrigina u serumu. Kod žena koje žele da prekinu sa primenom hormonske kontraceptivne terapije koja uključuje jednonedeljni prekid primene kontraceptiva (engl. *pill-free week*), tokom 3. nedelje aktivne terapije potrebno je pratiti koncentraciju lamotrigina u serumu, npr. od 15. do 21. dana primene kontraceptivnih tableta. Tokom prve nedelje nakon potpunog prekida primene kontraceptivne terapije, ne treba uzimati uzorke za određivanje koncentracije lamotrigina u serumu.

Započinjanje primene lamotrigina kod pacijentkinja koje već primenjuju hormonsku kontraceptivnu terapiju
Povećanje doze treba da odgovara uobičajenim preporukama za doziranje propisanim za tablete.

Započinjanje i prekid primene hormonske kontraceptivne terapije kod pacijentkinja koje već primenjuju doze održavanja lamotrigina i PRIMENJUJU induktore glukuronidacije lamotrigina
Moguće je da neće biti potrebno prilagođavanje preporučene doze održavanja lamotrigina.

Primena sa atazanavirom/ritonavirom
Nije neophodno prilagođavanje preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji atazanavirom/ritonavirom.
Kod pacijenata koji već primenjuju doze održavanja lamotrigina, a ne primenjuju induktore glukuronidacije, može biti potrebno povećanje doze lamotrigina u slučaju dodavanja atazanavira/ritonavira postojećoj terapiji ili smanjenje doze u slučaju prekida primene atazanavira/ritonavira. Praćenje koncentracije lamotrigina u plazmi treba sprovesti pre i tokom dve nedelje nakon započinjanja ili prekida primene atazanavira/ritonavira, u cilju utvrđivanja potrebe za prilagođavanjem doze lamotrigina (videti odeljak 4.5).

Primena sa lopinavirom/ritonavirom
Nije neophodno prilagođavanje preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavirom.
Kod pacijenata koji već primenjuju doze održavanja lamotrigina, a ne primenjuju induktore glukuronidacije, može biti potrebno povećanje doze lamotrigina u slučaju dodavanja lopinavira/ritonavira postojećoj terapiji ili smanjenje doze u slučaju prekida primene navedene kombinacije.
Praćenje koncentracije lamotrigina u plazmi treba sprovesti pre i tokom dve nedelje nakon započinjanja ili prekida primene lopinavira/ritonavira, u cilju utvrđivanja potrebe za prilagođavanjem doze lamotrigina (videti odeljak 4.5).

Stariji pacijenti (starosti iznad 65 godina)
Ne zahteva se prilagođavanje doze preporučene šemom doziranja. Farmakokinetika lamotrigina u navedenoj starosnoj grupi se ne razlikuje značajno u odnosu na mlađu populaciju odraslih osoba (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Potrebno je obratiti pažnju prilikom primene leka Lamictal kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom u terminalnoj fazi, potrebno je da inicijalne doze lamotrigina budu određene na osnovu terapije koju pacijent istovremeno primenjuje; moguće je da kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega bude efektivna primena smanjenih doza održavanja (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Potrebno je da početne, doze povećanja i doze održavanja budu smanjene za približno 50% kod pacijenata sa umerenim (*Child-Pugh gradus B*) i 75% kod pacijenata sa teškim (*Child-Pugh gradus C*) oštećenjem funkcije jetre. Potrebno je da doze povećanja i održavanja budu prilagođene u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta (videti odeljak 5.2).

Način primene
Za oralnu upotrebu

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Osip na koži

Postoje izveštaji o pojavi neželjenih reakcija na koži koje su se obično javljale unutar perioda od prvih 8 nedelja nakon otpočinjanja terapijske primene lamotrigina. Većina osipa je bila blagog i samoograničavajućeg karaktera, iako je takođe zabeležena pojava ozbiljnih osipa na koži koja je zahtevala

hospitalizaciju i prekid primene lamotrigina. Navedeni osipi uključuju i teške reakcije koje mogu dovesti i do vitalne ugroženosti kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i sindrom egzantema izazvan primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms,* DRESS); takođe poznat kao sindrom preosetljivosti (engl. *Hypersensitivity syndrome,* HSS) (videti odeljak 4.8).

Učestalost ozbiljnih osipa na koži iznosi približno 1 na 500 kod odraslih pacijenata sa epilepsijom uključenih u klinička ispitivanja procene trenutnih preporuka za doziranje lamotrigina. Približno polovina navedenih slučajeva je bila prijavljena kao *Stevens-Johnson*-ov sindrom (1 na 1000). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, incidenca ozbiljnog osipa na koži iznosi približno 1 na 1000.

Rizik od pojave ozbiljnih osipa na koži kod dece je veći nego kod odraslih osoba. Podaci dostupni iz brojnih kliničkih ispitivanja ukazuju da incidenca pojave osipa koji su doveli do hospitalizacije dece iznosi 1 na 300 do 1 na 100. Kod dece se inicijalno ispoljavanje osipa može pogrešno protumačiti kao infekcija; lekari treba da imaju u vidu mogućnost pojave reakcije na terapiju lamotriginom kod dece kod koje je došlo do pojave simptoma osipa i povišene telesne temperature u toku prvih osam nedelja terapije.

Osim toga, sveukupni rizik od pojave osipa izgleda da je snažno povezan sa:
- primenom velikih inicijalnih doza lamotrigina i prekoračenjem preporučenog povećavanja terapijske doze lamotrigina (videti odeljak 4.2);
- istovremenom primenom valproata (videti odeljak 4.2).

Potreban je oprez prilikom lečenja pacijenata koji u anamnezi imaju pojavu alergijskih reakcija ili osipa nakon primene drugih antiepileptika, s obzirom na to da se kod navedenih pacijenata sa tri puta većom učestalošću javljao osip koji nije imao ozbiljne kliničke manifestacije, nakon terapijske primene lamotrigina, u odnosu na pacijente koji nisu imali navedene reakcije u anamnezi.

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

Neophodno je uraditi brzu procenu stanja pacijenta i odmah prekinuti primenu lamotrigina kod svih pacijenata (odraslih osoba i dece) kod kojih je došlo do pojave osipa, osim ukoliko pojava osipa očigledno nije povezana sa primenom lamotrigina. Ne preporučuje se ponovno otpočinjanje terapije lekom Lamictal kod pacijenata koji su prethodno prekinuli terapiju usled pojave osipa koji je bio povezan sa terapijskom primenom lamotrigina, izuzev ukoliko potencijalna korist očigledno prevazilazi rizik po pacijenta. Ukoliko se kod pacijenta razvije SJS (*Stevens-Johnson*-ov sindrom), TEN (toksična epidermalna nekroliza) ili DRESS (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) prilikom primene lamotrigina, kod navedenih pacijenata u bilo kom trenutku, ne sme se ponovo primeniti terapija lamotriginom.

Osip je takođe bio prijavljen kao deo DRESS-a, takođe poznat kao sindrom preosetljivosti. Ovo stanje je udruženo sa promenljivom slikom sistemskih simptoma kao što su povišena telesna temperatura, limfadenopatija, edem lica, poremećaji analize krvi, poremećaje testova funkcije jetre i bubrega, kao i aseptični meningitis (videti odeljak 4.8). Sindrom pokazuje širok spektar težine kliničke slike i može, retko, dovesti do pojave diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK) i multiorganske insuficijencije. Važno je naglasiti da rane manifestacije preosetjivosti (na primer povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu biti prisutne čak i u slučaju da prisustvo osipa nije vidljivo. Ukoliko su navedeni simptomi i znaci prisutni, potrebno je odmah proceniti stanje pacijenta i prekinuti primenu leka Lamictal ukoliko nije moguće utvrditi alternativnu etiologiju.

U većini slučajeva, pojava aseptičnog meningitisa je bila reverzibilna nakon obustave primene leka, međutim, nakon ponovne izloženosti lamotriginu u velikom broju slučajeva došlo je do ponovne pojave aseptičnog meningitisa. Ponovna izloženost lamotriginu dovela je do brzog povratka simptoma, češće, teže prirode. Terapiju lamotriginom ne treba ponovo započinjati kod pacijenata kod kojih je primena terapije bila prekinuta usled pojave aseptičnog meningitisa povezanog sa prethodno primenjenim lamotriginom.

Takođe, prijavljene su fotosenzitivne reakcije povezane sa upotrebom lamotrigina (videti odeljak 4.8). Reakcija se pojavila kod nekoliko slučajeva prilikom primene velikih doza (400mg ili više), nakon povećanja doze ili tokom titracije doze. Ako postoji sumnja na pojavu fotosenzitivnosti koja je povezana sa upotrebom lamotrigina, treba razmotriti prekid primene ovog leka kod pacijenata koji pokazuju znake fotosenzitivne reakcije (kao što je pojava izraženih opekotina na suncu). Ako se nastavak lečenja lamotriginom smatra klinički opravdanim, pacijentu treba savetovati da izbegava izlaganje sunčevoj svetlosti i veštačkoj UV svetlosti i da preduzme odgovarajuće mere zaštite (npr. korišćenje zaštitne odeće i krema za sunčanje).

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)
Kod pacijenata koji primenjuju lamotrigin prijavljeni su slučajevi pojave hemofagocitne limfohistiocitoze HLH (videti odeljak 4.8). Pojava HLH je okarakterisana znakovima i simptomima kao što su povišena temperatura, osip, neurološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, velike koncentracije feritina u serumu, hipertrigliceridemija i oštećenja funkcija jetre, kao i koagulacija. Simptomi se obično javljaju unutar 4 nedelje od započinjanja primene terapije, HLH može biti životno ugrožavajuća.

Pacijente treba upozoriti na simptome udružene sa pojavom HLH i savetovati ih da odmah potraže pomoć lekara ukoliko dođe do pojave nekog od navedenih simptoma tokom primene terapije lamotriginom.

Potrebno je odmah proceniti pacijente kod kojih dođe do pojave navedenih znakova i simptoma i razmotriti dijagnozu HLH. Primenu lamotrigina treba odmah prekinuti, osim u slučajevima u kojima se može utvrditi neka druga etiologija.

Kliničko pogoršanje i rizik od suicida
Prijavljena je pojava suicidalnih ideacija i ponašanja kod pacijenata na terapiji AEL u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja AEL je takođe pokazala blago povećanje rizika za nastanak suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam navedenog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanja rizika prilikom primene lamotrigina.

Zbog toga je potrebno pratiti pojavu suicidalnih ideacija i ponašanja kod pacijenata i imati u vidu primenu odgovarajuće terapije. Potrebno je posavetovati pacijente (i osobe koje ih neguju) da potraže savet lekara u slučaju pojave znakova suicidalnih ideacija ili ponašanja.

Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem može doći do pojave pogoršanja simptoma depresije i/ili suicidalnih ideja bez obzira da li primenjuju lekove za terapiju bipolarnog poremećaja, uključujući i lek Lamictal. Zbog toga je potrebno pažljivo pratiti pacijente koji uzimaju lek Lamictal u terapiji bipolarnog poremećaja u slučaju pojave kliničkog pogoršanja (uključujući pojavu novih simptoma) i suicidalnosti, posebno na početku terapije ili prilikom promene doze. Pojedini pacijenti, kao što su pacijenti sa anamnezom suicidalnog ponašanja ili misli, mlade odrasle osobe i pacijenti kod kojih se suicidalne ideje javljaju u značajnoj meri pre početka terapije, mogu se nalaziti pod povećanim rizikom za nastanak suicidalnih misli ili pokušaja suicida i potrebno je da tokom primene terapije stanje navedenih pacijenata bude pažljivo praćeno.

Potrebno je razmotriti mogućnost promene terapijskog režima, uključujući mogućnost prekida terapije, kod pacijenata kod kojih je došlo do kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i/ili pojave suicidalnih ideacija/ponašanja, posebno ukoliko su navedeni simptomi teški, iznenadni ili nisu bili prethodno prisutni.

Hormonski kontraceptivi
Dejstva hormonskih kontraceptiva na efikasnost lamotrigina
Primena kombinacije etiniloestradiol/levonorgestrel (30 mikrograma/150 mikrograma) povećava klirens lamotrigina približno dva puta dovodeći do smanjenja koncentracije lamotrigina (videti odeljak 4.5). Smanjenje koncentracije lamotrigina je bilo udruženo sa gubitkom kontrole epileptičnih napada. Nakon titracije, u najvećem broju slučajeva će biti potrebne veće doze održavanja lamotrigina (za oko dva puta) za postizanje maksimalnog terapijskog odgovora. Nakon prekida primene hormonskih kontraceptiva, klirens

lamotrigina može biti prepolovljen. Povećanje koncentracija lamotrigina može biti povezano sa pojavom dozno-zavisnih neželjenih dejstava. Imajući u vidu navedeno potrebno je pratiti stanje pacijenata.

Kod žena koje još ne primenjuju induktore glukuronidacije lamotrigina, a primenjuju hormonske kontraceptive čiji terapijski režim podrazumeva jednonedeljni prekid primene kontraceptiva (engl. *pill-free week*) ("bez pilula"), tokom nedelje terapijske pauze javiće se postepeno prolazno povećanje koncentracije lamotrigina (videti odeljak 4.2). Navedene promene koncentracije lamotrigina mogu biti udružene sa pojavom neželjenih dejstava. Zbog toga, treba savetovati pacijenta da kao prvi izbor kontraceptivnih lekova koristi one koji ne zahtevaju jednonedeljni prekid (npr. kontinuirana primena hormonske kontraceptivne terapije ili nehormonskih metoda).

Nije ispitana interakcija između drugih oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije HRT terapije i lamotrigina nije , iako mogu da slično deluju na farmakokinetičke parametre lamotrigina.

Dejstva lamotrigina na efikasnost hormonske kontracepcije
Studija interakcija na 16 zdravih ispitanika je pokazala da prilikom primene lamotrigina i hormonskih kontraceptiva (kombinacija etiniloestradiol/levonorgestrel) dovodi do blagog povećanja klirensa levonorgestrela i promene koncentracija FSH i LH u serumu (videti odeljak 4.5). Uticaj navedenih promena na ovulatornu aktivnost jajnika nije poznata. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da navedene promene dovode do smanjenja efikasnosti kontracepcije kod pojedinih pacijentkinja koje primenjuju hormonske lekove sa lamotriginom. Zbog toga je potrebno da se pacijentkinje upute da odmah prijave promene u menstrualnom ciklusu, npr. iznenadno obilno krvarenje.

Dihidrofolat reduktaza
Lamotrigin ima slabo inhibitorno dejstvo na reduktazu dihidrofolne kiseline, tako da postoji mogućnost interferencije sa metabolizmom folata prilikom dugotrajne primene terapije (videti odeljak 4.6). Međutim, za vreme produžene primene leka kod ljudi, lamotrigin nije izazvao značajne promene u koncentracijama hemoglobina, srednjem korpuskularnom volumenu ili koncentracijama folata u serumu ili crvenim krvnim zrncima do 1 godine, odnosno u koncentracijama folata u crvenim krvnim zrncima do 5 godina.

Bubrežna insuficijencija
U okviru kliničkih ispitivanja primene pojedinačnih doza kod ispitanika sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije, nije došlo do značajne promene koncentracije lamotrigina u plazmi. Međutim, treba očekivati kumulaciju metabolita glukuronida; zbog toga se savetuje oprez prilikom primene ovog leka kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Pacijenti koji uzimaju druge lekove koji sadrže lamotrigin
Lek Lamictal ne treba primenjivati kod pacijenata koji već uzimaju bilo koji lek koji sadži lamotrigin bez prethodne konsultacije sa lekarom.

EKG tipa Brugada i drugi poremećaji srčanog ritma i provodljivosti
Postoje izveštaji o poremećaju srčanog ritma ST-T segmenta i EKG tipičnog Brugada nalaza kod pacijenata koji su na terapiji lamotriginom. Na osnovu nalaza *in vitro*, lamotrigin bi pri terapijski relevantnim koncentracijama mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i izazvati proaritmiju kod pacijenata sa srčanim oboljenjima. Lamotrigin deluje kao slab antiaritmik klase IB sa pridruženim potencijalnim rizicima od ozbiljnih ili smrtonosnih srčanih događaja. Istovremena upotreba drugih blokatora natrijumovih kanala može dodatno povećati rizik (videti odeljak 5.3). U detaljnom ispitivanju uticaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama do 400 mg/dnevno nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) niti je izazvao produženje QT intervala kod zdravih osoba. Primenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti kod pacijenata sa klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom bolešću srca, kao što je Brugada sindrom ili druge srčane kanalopatije, srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, srčani blok ili ventrikularne aritmije. Ukoliko je primena lamotrigina kod ovih pacijenata klinički opravdana, potrebno je razmotriti konsultacije sa kardiologom pre uvodenja lečenja lamotriginom.

Razvoj dece

Nema podataka o dejstvu lamotrigina na rast, seksualno sazrevanje i razvoj kognitivnih funkcija, emocionalni i bihevioralni razvoj kod dece.

Mere opreza kod pacijenata obolelih od epilepsije
Kao i prilikom primene drugih AEL, iznenadna obustava primene leka Lamictal može izazvati ponovne (engl. *rebound*) epileptične napade. Potrebno je da se doza leka Lamictal postepeno smanjuje tokom perioda od dve nedelje, osim ukoliko je iznenadna obustava primene leka neophodna iz bezbednosnih razloga (npr. pojava osipa).

Postoje izveštaji u literaturi da teški napadi konvulzija uključujući *status epilepticus* mogu dovesti do rabdomiolize, multiorganske disfunkcije i diseminovane intravaskularne koagulacije, ponekad sa smrtnim ishodom. Javljali su se slični slučajevi povezani sa primenom lamotrigina.

Umesto poboljšanja, može se uočiti klinički značajno pogoršanje učestalosti epileptičnih napada. Kod pacijenata kod kojih se javlja više od jednog tipa epileptičnih napada, potrebno je proceniti uočenu korist od postignute kontrole jednog tipa epileptičnih napada u odnosu na uočeno pogoršanje epileptičnih napada drugog tipa.

Moguće je da nakon primene lamotrigina dođe do pogoršanja miokloničnih napada.

Podaci nagoveštavaju da su klinički odgovori na kombinovanu terapiju sa induktorima enzima slabiji u odnosu na kombinovanu terapiju sa antiepileptičkim agensima koji ne indukuju enzime. Razlog navedene pojave nije jasan.

Moguće je da efikasnost neće biti postignuta kod svih pacijenata prilikom primene lamotrigina kod dece u terapiji tipičnih apsans napada.

Mere opreza kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

Deca i adolescenti (mlađi od 18 godina)
Terapija antidepresivima je udružena sa povećanim rizikom za pojavu suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

Pomoćne supstance
Lek Lamictal, tablete za žvakanje/oralnu disperziju, sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Klinička ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih osoba.

Uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronil transferaze (UGTs) su identifikovane kao enzimi koji su odgovorni za metabolizam lamotrigina. Zbog toga, lekovi koji indukuju ili inhibiraju glukuronidaciju mogu uticati na prividni klirens lamotrigina. Snažni ili umereni induktori izoenzima 3A4 citohroma P450 (CYP3A4), za koje se zna da indukuju UDP-glukuronil transferaze, mogu takođe pojačati metabolizam lamotrigina.

Nema dokaza da lamotrigin uzrokuje klinički značajnu indukciju ili inhibiciju enzima citohroma P450. Lamotrigin može indukovati sopstveni metabolizam, ali je navedeno dejstvo umereno i nije verovatno da ima klinički značajne posledice.

Lekovi za koje je dokazano da imaju klinički relevantan uticaj na koncentraciju lamotrigina, navedeni su u Tabeli 6. Posebne smernice za doziranje ovih lekova su prikazane u odeljku 4.2. Osim toga, u tabeli su navedeni oni lekovi za koje se pokazalo da imaju mali ili nikakav uticaj na koncentraciju lamotrigina. Generalno se ne očekuje da će istovremena primena ovih lekova dovesti do bilo kakvog kliničkog uticaja.

Međutim, treba uzeti u obzir pacijente kod kojih je epilepsija posebno osetljiva na fluktuacije koncentracije lamotrigina.

Tabela 6: Dejstvo drugih lekova na koncentraciju lamotrigina

Lekovi koji povećavaju koncentraciju lamotrigina	**Lekovi koji smanjuju koncentraciju lamotrigina**	**Lekovi koji imaju mali ili neznatan uticaj na koncentraciju lamotrigina**
Valproat	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazol
	Karbamazepin	Bupropion
	Kombinacija etinilestradiola /levonorgestrela*	Felbamat
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentin
	Fenobarbiton	Lakozamid
	Fenitoin	Levetiracetam
	Primidon	Litijum
	Rifampicin	Olanzapin
		Okskarbazepin
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalin
		Topiramat
		Zonisamid

* Za uputstvo o doziranju (videti odeljak 4.2), a za žene koje uzimaju hormonske kontraceptive videti odeljak 4.4: *Hormonski kontraceptivi*

Interakcije sa antiepileptičnim lekovima

Valproat, koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, smanjuje metabolizam lamotrigina i povećava srednje poluvreme eliminacije lamotrigina približno dvostruko. Potrebno je primeniti adekvatnu terapijsku šemu kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija sa valproatom (videti odeljak 4.2).

Pojedini antiepileptični lekovi (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji indukuju enzime citohroma P450 takođe indukuju UGTs-glukuronil transferaze i tako pojačavaju metabolizam lamotrigina. Potrebno je primeniti adekvatnu terapijsku šemu kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija sa fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom i primidonom (videti odeljak 4.2).

Postoje izveštaji o manifestacijama od strane centralnog nervnog sistema koje su uključivale vrtoglavicu, ataksiju, diplopiju, zamagljen vid i mučninu kod pacijenata koji su primenjivali karbamazepin nakon uvođenja lamotrigina u terapiju. Navedene manifestacije se obično povlače nakon smanjenja doze karbamazepina. Uočena su slična dejstva tokom kliničkog ispitivanja primene lamotrigina i okskarbazepina kod zdravih odraslih dobrovoljaca, ali nije ispitana redukcija doze.

Postoje izveštaji u literaturi o smanjenju koncentracije lamotrigina prilikom primene lamotrigina u kombinaciji sa okskarbazepinom. Međutim, u prospektivnom kliničkom ispitivanju kod zdravih ispitanika korišćene su doze od 200 mg lamotrigina i 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin nije uticao na metabolizam lamotrigina, a ni lamotrigin nije uticao na metabolizam okskarbazepina. Zbog toga je kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija sa okskarbazepinom potrebno primeniti terapijsku šemu za primenu lamotrigina bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.2).

U okviru kliničkog ispitivanja na zdravim ispitanicima, utvrđeno je da istovremena primena felbamata (1200 mg dva puta dnevno) sa lamotriginom (100 mg dva puta dnevno tokom 10 dana) nema klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku lamotrigina.

Na osnovu retrospektivnih analiza koncentracija u plazmi kod pacijenata kod kojih je lamotrigin primenjen istovremeno sa gabapentinom i nezavisno od njega, primena gabapentina nije dovela do promene prividnog klirensa lamotrigina.

Tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja, procenjene su potencijalne interakcije između levetiracetama i lamotrigina određivanjem koncentracija oba leka u serumu. Navedeni podaci ukazuju da lamotrigin nema uticaja na farmakokinetiku levetiracetama, kao i da levetiracetam nema uticaja na farmakokinetiku lamotrigina.

Istovremena primena pregabalina (200 mg, 3 puta dnevno) nije uticala na koncentracije lamotrigina u plazmi u stanju ravnoteže *(steady state)*. Nema farmakokinetičkih interakcija između lamotrigina i pregabalina.

Primena topiramata ne dovodi do promena koncentracija lamotrigina u plazmi. Primena lamotrigina dovela je do povećanja koncentracija topiramata za 15%.

U kliničkom ispitivanju pacijenata obolelih od epilepsije, istovremena primena zonisamida (200 do 400 mg/dnevno) sa lamotriginom (150 do 500 mg/dnevno) tokom 35 dana nije imalo značajnog uticaja na farmakokinetiku lamotrigina.

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa parcijalnim epileptičnim napadima, na koncentracije lamotrigina u plazmi nije uticala istovremena primena lakosamida (200, 400 ili 600 mg/dnevno).

U objedinjenim analizama podataka iz tri placebo kontrolisana klinička ispitivanja, koja su ispitivala adjuvantnu primenu perampanela kod pacijenata sa parcijalnim epileptičnim napadima i primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima, najveća procenjena doza perampanela (12 mg/dnevno), povećala je klirens lamotrigina za manje od 10%.

Iako su prijavljene promene u koncentracijama u plazmi drugih antiepileptika, kontrolisana klinička ispitivanja nisu dokazala da lamotrigin utiče na koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih antiepileptika. U *in vitro* kliničkim ispitivanjima je dokazano da lamotrigin ne istiskuje druge antiepileptike sa mesta vezivanja za proteine.

Interakcije gde su uključeni drugi psihoaktivni lekovi

Nakon primene 2 g anhidrovanog litijum glukonata dva puta dnevno tokom šest dana kod 20 zdravih ispitanika, farmakokinetika litijuma nije izmenjena prilikom istovremene primene lamotrigina u dozi od 100 mg/dnevno.

Primena višestrukih oralnih doza bupropiona kod 12 ispitanika nije imala statistički značajno dejstvo na farmakokinetiku pojedinačne doze lamotrigina i dovela je do blagog povećanja vrednosti PIK-a (površina ispod krive) lamotrigin glukuronida.

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima 15 mg olanzapina je redukovalo vrednosti PIK-a i C_{max} lamotrigina prosečno 24%, odnosno 20%. Primena lamotrigina u dozi od 200 mg ne utiče na farmakokinetiku olanzapina.

Primena višestrukih oralnih doza lamotrigina od 400 mg/dnevno nije imala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku pojedinačne doze od 2 mg risperidona kod 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Nakon istovremene primene risperidona u dozi od 2 mg sa lamotriginom, 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je pojavu

somnolencije u poređenju sa 1 od 20 kada je risperidon primenjen kao monoterapija i nijednim kada je lamotrigin bio primenjen kao monoterapija.

U okviru kliničkog ispitivanja 18 odraslih pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I, kojima je primenjen utvrđen terapijski režim doziranja lamotriginom (100 – 400 mg/dnevno), doze aripiprazola su povećane sa 10 mg/dnevno do ciljnih 30 mg/dnevno tokom perioda od 7 dana i nastavljeno je sa primenom leka jednom dnevno tokom narednih 7 dana. Uočeno je prosečno smanjenje od približno 10% vrednosti C_{max} i PIK lamotrigina.

U *in vitro* eksperimentima pokazano je da je stvaranje glavnog metabolita lamotrigina, 2-N-glukuronida, minimalno inhibirano pri istovremenoj inkubaciji sa amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom. Navedeni eksperimenti takođe ukazuju da je malo verovatno da je metabolizam lamotrigina bio inhibiran klozapinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertralinom ili trazodonom. Dodatno, kliničko ispitivanje metabolizma bufuralola primenom preparata humanih mikrozoma jetre, ukazuju da lamotrigin ne smanjuje klirens lekova koji se predominantno metabolišu preko citohroma CYP2D6.

Interakcije sa hormonskim kontraceptivima

Dejstvo hormonskih kontraceptiva na farmakokinetiku lamotrigina

U okviru kliničkog ispitivanja kod 16 dobrovoljaca ženskog pola, pokazano je da primena 30 mikrograma etiniloestradiola/150 mikrograma levonorgestrela u vidu kombinovane oralne kontraceptivne pilule dovodi do približno dvostrukog povećanja oralnog klirensa lamotrigina, što je za posledicu imalo prosečno smanjenje vrednosti PIK od 52% i vrednosti C_{max} od 39%. Koncentracije lamotrigina u serumu su se povećavale u toku nedelje inaktivne medikacije (engl. *pill-free week*)-(nedelja "bez pilule"), pri čemu su koncentracije pre primene doze na kraju nedelje terapijske pauze bile, u proseku, približno dvostruko veće od onih za vreme istovremene primene terapije (videti odeljak 4.4). Nije neophodno prilagođavanje prema preporučenoj smernici za povećanje doze lamotrigina isključivo na osnovu primene hormonskih kontraceptiva, ali će u najvećem broju slučajeva prilikom započinjanja ili prilikom prekida primene hormonskih kontraceptiva biti potrebno da se doza održavanja lamotrigina smanji ili poveća (videti odeljak 4.2).

Dejstvo lamotrigina na farmakokinetiku hormonskih kontraceptiva

U kliničkom ispitivanju na 16 dobrovoljaca ženskog pola, primena lamotrigina u dozi održavanja od 300 mg, nije imala dejstva na farmakokinetiku etiniloestradiola kao komponente kombinovanog oralnog kontraceptivnog leka. Zapaženo je umereno povećanje oralnog klirensa levonorgestrela, što je za posledicu imalo prosečno smanjenje vrednosti PIK levonorgestrela od 19% i vrednosti C_{max} levonorgestrela od 12%. Određivanje koncentracija folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu, luteinizirajućeg hormona (LH) i estradiola za vreme kliničkog ispitivanja ukazivalo je na izvestan gubitak supresije ovarijalne hormonske aktivnosti kod pojedinih žena, iako je određivanje koncentracije progesterona u serumu ukazivalo na to da nije bilo hormonskih dokaza ovulacije ni kod jedne od 16 ispitanica. Uticaj umerenog povećanja klirensa levonorgestrela, kao i promene vrednosti FSH i LH u serumu na ovarijalnu ovulatornu aktivnost nije poznat (videti odeljak 4.4). Osim doze od 300 mg/dnevno, nije ispitivano dejstvo drugih doza lamotrigina i nisu sprovedena klinička ispitivanja primene drugih hormonskih lekova kod žena.

Interakcije sa drugim lekovima

U kliničkom ispitivanju na 10 dobrovoljaca muškog pola, rifampicin je doveo do povećanja klirensa lamotrigina i smanjenja poluvremena eliminacije lamotrigina usled interakcije enzima hepatičkim enzimima odgovornim za glukuronidaciju. Neophodno je da se kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija rifampicinom primenjuje odgovarajuća terapijska šema (videti odeljak 4.2).

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primena lopinavira/ritonavira dovela je do približnog prepolovljenja koncentracije lamotrigina u plazmi, verovatno indukcijom glukuronidacije. Neophodno je da se kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija lopinavirom/ritonavirom primenjuje odgovarajuća terapijska šema (videti odeljak 4.2).

U kliničkom ispitivanju na zdravim odraslim dobrovoljcima, terapija atazanovirom/ritonavirom (300 mg/100 mg) primenjena tokom perioda od 9 dana je smanjila vrednosti PIK-a u plazmi i C_{max} lamotrigina (pojedinačna doza od 100 mg) prosečno za 32% odnosno 6%, respektivno. Kod pacijenata kojima se primenjuje istovremena terapija atazanovirom/ritonavirom, neophodna je primena odgovarajućeg terapijskog režima (videti odeljak 4.2).

U kliničkom ispitivanju kod zdravih odraslih dobrovoljaca, paracetamol u dozi od 1 g (četiri puta dnevno) u proseku je smanjio vrednosti PIK u plazmi i C_{min} lamotrigina za 20%, odnosno 25%.

Podaci dobijeni procenom u uslovima *in vitro* ukazuju da je lamotrigin, ali ne i metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog transportera 2 (OCT 2), pri potencijalno klinički značajnim koncentracijama. Ovi podaci pokazuju da je lamotrigin inhibitor OCT 2, sa IC_{50} vrednostima od 53,8 mikromola. Istovremena primena lamotrigina sa lekovima koji se izlučuju putem bubrega i supstrati su za OCT 2 (npr. metformin, gabapentin i vareniklin) može za posledicu imati povećanje koncentracije navedenih lekova u plazmi.

Nije jasno definisan klinički značaj navedenog, međutim, savetuje se oprez kod pacijenata kojima se istovremeno primenjuju navedeni lekovi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Opšti rizik povezan sa primenom antiepileptičkih lekova

Ženama u reproduktivnom periodu neophodan je savet lekara specijaliste. U slučaju da žena planira trudnoću potrebno je razmotriti primenu antiepileptičke terapije. Potrebno je izbegavati nagli prekid primene antiepileptičke terapije kod žena kod kojih se navedena terapija primenjuje, s obzirom na to da može dovesti do pojave iznenadnih napada koji mogu imati ozbiljne posledice i za ženu i za plod.

Kad god je moguće, savetuje se primena monoterapije, jer primena višestrukih antiepileptika može biti udružena sa povećanim rizikom za nastanak kongenitalnih malformacija u odnosu na primenu monoterapije, u zavisnosti od pridruženih antiepileptika.

Rizik vezan za primenu lamotrigina

Trudnoća

Veliki broj podataka o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji lamotriginom tokom prvog trimestra trudnoće (više od 8700) ne ukazuje na suštinsko povećanje rizika za nastanak velikih kongenitalnih malformacija (uključujući i rascep usana (nepca)). Studije na životinjama su pokazale razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Preporučuje se primena najmanje terapijske doze lamotrigina u slučaju da je primena terapije lekom Lamictal tokom trudnoće neophodna.

Lamotrigin ima neznatan inhibitorni uticaj na reduktazu dihidrofolne kiseline, tako da teorijski može dovesti do povećanja rizika za nastanak embriofetalnog oštećenja smanjenjem koncentracije folne kiseline. Potrebno je razmotriti primenu folne kiseline u slučaju da se trudnoća planira kao i tokom rane trudnoće.

Fiziološke promene za vreme trudnoće mogu uticati na koncentracije lamotrigina i/ili na njegovo terapijsko dejstvo. Postoje izveštaji o smanjenju koncentracije lamotrigina u plazmi tokom trudnoće sa potencijalnim rizikom za gubitak kontrole nad epileptičnim napadima. Nakon porođaja može doći do brzog povećanja koncentracije lamotrigina uz rizik za nastanak dozno-zavisnih neželjenih događaja.

Zbog toga je potrebno praćenje koncentracija lamotrigina u serumu pre, tokom i nakon trudnoće, kao i neposredno nakon porođaja. Ukoliko je neophodno, dozu je potrebno prilagoditi u cilju održavanja koncentracije lamotrigina u serumu na istom nivou koji je postojao pre trudnoće ili je prilagoditi u skladu sa kliničkim odgovorom. Dodatno, potrebno je pratiti pojavu dozno-zavisnih neželjenih dejstava nakon porođaja.

Dojenje

Prijavljeno je da se lamotrigin izlučuje u majčino mleko u izrazito varijabilnim koncentracijama, rezultujući ukupnim koncentracijama lamotrigina kod odojčadi od približno 50% vrednosti registrovanih koncentracija kod majki. Zbog toga, kod pojedinih odojčadi koja su na ishrani majčinim mlekom, koncentracije lamotrigina u serumu mogu biti dovoljno velike za postizanje farmakološkog dejstva leka.

Potrebno je proceniti potencijalne koristi od dojenja u odnosu na potencijalni rizik od pojave neželjenih dejstava kod novorođenčeta. Ukoliko pacijentkinja odluči da doji dete tokom primene terapije lamotriginom, potrebno je pratiti pojavu mogućih neželjenih dejstava kao što su sedacija, osip i mali porast telesne mase kod novorođenčeta.

Plodnost

Eksperimenti na životinjama nisu pokazali da lamotrigin dovodi do poremećaja fertiliteta (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da postoje individualne varijacije u odgovoru na terapiju antiepilepticima, potrebno je da se pacijenti koji su na terapiji lekom Lamictal u terapiji epilepsije posavetuju sa svojim lekarom o specifičnim pitanjima vezanim za upravljanje vozilom i epilepsiju.

Nisu sprovedena klinička ispitivanja o dejstvima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Dva klinička ispitivanja sprovedena na dobrovoljcima su pokazala da se dejstvo lamotrigina na finu vizuelno-motornu koordinaciju, pokrete očiju, stabilnost tela i subjektivna sedativna dejstva ne razlikuje od onih kod placeba. U kliničkim ispitivanjima primene lamotrigina prijavljena su neželjena dejstva neurološkog karaktera kao što su vrtoglavica i diplopija. Zbog toga je potrebno da pacijenti procene kako terapija lekom Lamictal utiče na njih pre nego što počnu da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U daljem tekstu navedena su neželjena dejstva koja se javljaju u terapiji epilepsije i u terapiji bipolarnog poremećaja, zasnovana na podacima dostupnim iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i drugih kliničkih iskustava.

Kategorije učestalosti su izvedene iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja (monoterapija epilepsije (označeno sa †) i bipolarni poremećaj (označeno sa §)). U slučajevima u kojima se razlikuje kategorija učestalosti neželjenih dejstava u terapiji epilepsije i bipolarnog poremećaja prijavljenih u kliničkim ispitivanjima, uzeta je strožija učestalost. Međutim, ukoliko nisu dostupni podaci iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja, kategorija učestalosti dobijena je na osnovu podataka iz kliničkog iskustva.

Neželjena dejstva su klasifikovana primenom navedene konvencije: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (>1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000); nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klase sistema organa	Neželjeni događaj	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	hematološki poremećaji[1] uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu	veoma retko
	hemofagocitna limfohistiocitoza (videti odeljak 4.4)	veoma retko
	limfadenopatija[1], pseudolimfom	nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema	sindrom preosetljivosti[2]	veoma retko
	hipogamaglobulinemija	nepoznata učestalost
Psihijatrijski poremećaji	agresija, iritabilnost	često
	konfuzija, halucinacije, tikovi (motorički i/ili glasovni tikovi)	veoma retko
	noćne more	nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja[†§]	veoma često
	somnolencija[†§], vrtoglavica[†§], tremor[†], insomnija[†] agitacija[§]	često
	ataksija[†]	povremeno
	nistagmus[†], aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)	retko
	nemir, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti[3], ekstrapiramidalna dejstva, horeoatetoza[†], povećanje učestalosti epileptičnih napada	veoma retko
Poremećaji oka	diplopija[†], zamagljen vid[†]	povremeno
	konjunktivitis	retko
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina[†], povraćanje[†], dijareja[†], suva usta[§]	često
Hepatobilijarni poremećaji	insuficijencija jetre, disfunkcija jetre[4], povećanje vrednosti rezultata funkcionalnih testova jetre	veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip na koži[5†§]	veoma često
	alopecija, fotosenzitivna reakcija	povremeno
	multiformni eritem, *Stevens-Johnson* sindrom[§]	retko
	toksična epidermalna nekroliza	veoma retko
	sindrom egzantema izazvan primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma (DRESS)	veoma retko

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija[§] reakcije slične lupusu	često veoma retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Tubulointersticijalni nefritis, TINU sindrom (engl. *Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome*)	nepoznata učestalost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	malaksalost[†], bol[§], bol u leđima[§]	često

Opis odabranih neželjenih reakcija

[1] Hematološki poremećaji i limfadenopatija mogu ili ne moraju biti povezani sa pojavom reakcija izazvanih lekom koje su praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms,* DRESS) / sindromom preosetljivosti (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Poremećaji imunskog sisatema).

[2] Pojava osipa na koži je prijavljena kao deo ovog sindroma, takođe poznat kao DRESS. Ovo stanje je udruženo sa različitim oblicima sistemskih simptoma uključujući povišenu telesnu temperaturu, limfadenopatiju, edem lica, izmenjene vrednosti analiza krvi i poremećaj funkcije jetre i bubrega. Ovaj sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine i može, retko, dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije i multiorganske insuficijencije. Važno je upamtiti da rane manifestacije preosetljivosti (na primer povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu biti prisutne čak i u slučaju da prisustvo osipa na koži nije primetno. Neophodno je posavetovati pacijente da se odmah obrate lekaru ukoliko se ovi simptomi i znaci pojave. Stanje pacijenta se mora hitno proceniti i odmah prekinuti primena lamotirgina, osim ako se ne ustanovi drugi uzrok ovih znakova i simptoma (videti odeljak 4.4).

[3] Navedena neželjena dejstva prijavljena su tokom drugog kliničkog iskustva.
Bilo je izveštaja da primena lamotrigina može dovesti do pogoršanja simptoma parkinsonizma kod pacijenata sa postojećom Parkinsonovom bolešću, kao i izolovanih izveštaja o pojavi ekstrapiramidalnih dejstava i horeoatetoze kod pacijenata koji nisu oboleli od navedene bolesti.

[4] Disfunkcija jetre se obično javlja udružena sa reakcijama preosetljivosti, ali je bilo prijave izolovanih slučajeva bez ispoljavanja znakova preosetljivosti.

[5] U okviru kliničkih ispitivanja kod odraslih osoba, osip na koži se javljao kod najviše 8-12% pacijenata koji su uzimali lamotrigin i kod 5-6% pacijenata koji su dobijali placebo. Pojava osipa na koži dovela je do prekida primene terapije lamotriginom kod 2% pacijenata. Osip, najčešće makulopapularne prirode, generalno se javlja unutar perioda od osam nedelja nakon započinjanja terapije i povlači se pri prekidu primene leka Lamictal (videti odeljak 4.4).

Prijavljena je pojava ozbiljnih osipa na koži koji potencijalno ugrožavaju život pacijenta, uključujuci *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (sindrom *Lyell*), kao i reakcija izazvanih lekom koje su praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Iako je kod najvećeg broja pacijenata došlo do oporavka nakon prekida terapije lamotriginom, kod pojedinih pacijenata javili su se ožiljci ireverzibilne prirode, a postoje i retki izveštaji o udruženim smrtnim ishodima (videti odeljak 4.4).

Smatra se da je ukupni rizik od pojave osipa na koži snažno povezan sa:

- primenom velikih inicijalnih doza lamotrigina i prekoračenjem preporučenog povećavanja terapijskih doza u terapiji lamotriginom (videti odeljak 4.2)
- istovremenom primenom valproata (videti odeljak 4.2).

Postoje izveštaji o smanjenju mineralne gustine kostiju, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji lamotriginom. Nije poznat tačan mehanizam kojim lamotrigin utiče na metabolizam kostiju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Zabeleženi su slučajevi akutne ingestije doza lamotrigina koje prevazilaze 10 do 20 puta maksimalne terapijske doze, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Predoziranje je za posledicu imalo pojavu simptoma koji uključuju nistagmus, ataksiju, poremećaj svesti, *grand mal* konvulzije i komu. Kod pacijenata kod kojih je došlo do predoziranja takođe je zabeleženo proširenje QRS kompleksa (usporeno intraventrikularno sprovođenje) i produženja QT intervala. Proširenje QRS kompleksa u trajanju dužem od 100 milisekundi može biti udruženo sa ozbiljnim oblikom toksičnosti.

Terapija

U slučaju predoziranja, neophodno je hospitalizovati pacijenta i primeniti adekvatnu suportivnu terapiju. Ukoliko je indikovano, potrebno je primeniti terapiju u cilju smanjenja resorpcije (aktivni ugalj). Potrebno je da dalje lečenje bude klinički indikovano, uzimajući u obzir potencijalne efekte na srčanu provodljivost (videti odeljak 4.4.). Može se razmotriti primena intravenskih lipida za lečenje kardiotoksičnosti koja nedovoljno dobro odgovara na natrijum-hidrogenkarbonat. Ne postoji iskustvo u terapijskoj primeni hemodijalize u slučaju predoziranja. Kod šest dobrovoljaca sa insuficijencijom bubrega tokom četvoročasovne hemodijalize uklonjeno je 20% lamotrigina iz organizma (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, ostali antiepileptici

ATC šifra: N03AX09

Mehanizam dejstva

Rezultati farmakoloških kliničkih ispitivanja ukazuju da lamotrigin blokira voltažno-zavisne kanale natrijuma na membrani neurona. On inhibira održavanje repetitivnih pražnjenja neurona i inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitera koja ima ključnu ulogu u generisanju epileptičnih napada). Navedena dejstva verovatno doprinose antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Nasuprot tome, nisu utvrđeni mehanizmi kojima lamotrigin ostvaruje svoje terapijsko dejstvo u bipolarnom poremećaju, iako je verovatno da je interakcija sa voltažno-zavisnim kanalima natrijuma značajna.

Farmakodinamska dejstva

U ispitivanjima koncipiranim za procenu dejstva lekova na centralni nervni sistem, rezultati dobijeni primenom lamotrigina u dozi od 240 mg kod zdravih ispitanika nisu se razlikovali od placeba, dok je primena 1000 mg fenitoina i 10 mg diazepama dovela do značajnog oštećenja fine vizuelno-motorne koordinacije i pokreta očiju, povećanja nestabilnosti tela i dovela do pojave subjektivnih sedativnih dejstava.

U okviru drugog kliničkog ispitivanja, primena pojedinačnih oralnih doza od 600 mg karbamazepina je dovela do značajnog oštećenja fine vizuelno-motorne koordinacije i pokreta očiju, uz povećanje i nestabilnosti tela i srčane frekvencije, dok se rezultati primene lamotrigina u dozama od 150 mg i 300 mg nisu razlikovali od rezultata dobijenih primenom placeba.

Klinička ispitivanja dejstva lamotrigina na sprovodljivost srca
U okviru kliničkog ispitivanja na zdravim odraslim ispitanicima ispitano je dejstvo primene ponovljenih doza lamotrigina (do 400 mg/dnevno) na srčanu sprovodljivost primenom EKG-a sa 12 odvoda. Nije bilo klinički značajnog dejstva lamotrigina na QT interval u poređenju sa placebom.

Klinička efikasnost i bezbednost primene leka

Prevencija epizoda promena raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem
U okviru dva klinička ispitivanja bila je ispitana efikasnost primene lamotrigina u prevenciji epizoda promena raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I.

Kliničko ispitivanje SCAB2003 je bilo multicentrično, dvostruko-slepo, dvostruko-lažno, placebo i litijumom-kontrolisano randomizovano ispitivanje primene fiksne doze u dugoročnoj prevenciji relapsa i ponovnog javljanja depresije i/ili manije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I kod kojih je nedavno došlo do pojave ili trenutno imaju *major* depresivnu epizodu. Nakon stabilizacije stanja primenom monoterapije lamotriginom ili adjuvantne terapije, pacijenti su randomizovani u jednu od pet terapijskih grupa: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dnevno), litijum (koncentracije u serumu u opsegu od 0,8 do 1,1 mMol/L) ili placebo terapijsku grupu tokom perioda od najviše 76 nedelja (18 meseci). Primarni parametar praćenja ispitivanja bio je određivanje "vremena do primene intervencije u terapiji epizode promene raspoloženja" (engl. TIME, *Time to Intervention for a Mood Episode*), gde se pod pojmom intervencija podrazumevana primena dodatne farmakoterapije ili elektrokonvulzivne terapije (ECT). Kliničko ispitivanje SCAB2006 je bilo koncipirano slično kliničkom ispitivanju SCAB2003, ali se od kliničkog ispitivanja SCAB2003 razlikovalo u proceni fleksibilnih doza lamotrigina (100 do 400 mg/dnevno) i po tome što su u njega bili uključeni pacijenti sa bipolarnim poremećajem tip I kod kojih je nedavno došlo do pojave ili trenutno imaju maničnu epizodu. Rezultati su prikazani u Tabeli 7.

Tabela 7: Pregled rezultata kliničkih ispitivanja efikasnosti primene lamotrigina u prevenciji epizoda promena raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I

Procenat pacijenata kod kojih nije bilo simptoma oboljenja 76. nedelje terapije						
	Studija SCAB2003 Bipolarni poremećaj tip I			**Studija SCAB2006 Bipolarni poremećaj tip I**		
Kriterijum za uključenje	Major depresivna epizoda			Major manična epizoda		
	Lamotrigin	Litijum	Placebo	Lamotrigin	Litijum	Placebo
Bez intervencije	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-vrednost *Log rank* testa	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-

Bez simptoma depresije	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-vrednost *Log rank* testa	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Bez simptoma manije	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-vrednost *Log rank* testa	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

U okviru suportivnih ispitivanja vremena do pojave prve depresivne epizode i vremena do pojave prve manične/hipomanične ili manično-depresivne epizode, vreme do pojave prve depresivne epizode je bilo značajno duže kod pacijenata lečenih lamotriginom u odnosu na pacijente kod kojih je primenjen placebo i nije bilo statistički značajne razlike u pogledu vremena do pojave manične/hipomanične i manično-depresivne epizode.

Nije dovoljno ispitana efikasnost primene lamotrigina u kombinovanoj terapiji sa stabilizatorima raspoloženja.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od 1 meseca do 24 meseca
U okviru malog dvostruko-slepog placebo-kontrolisanog kliničkog ispitivanja povlačenja leka iz terapije ispitivana je efikasnost i bezbednost primene adjunktivne terapije parcijalnih napada kod pacijenata starosti od mesec dana do 24. meseca života. Kod 177 ispitanika započeto je sa primenom terapije primenom šeme titracije doze slične šemi namjenjenoj za primenu kod dece uzrasta od 2 do 12 godina. Najmanja dostupna jačina lamotrigina bile su tablete od 2 mg, zbog toga je u pojedinim slučajevima standardna šema doziranja bila prilagođena tokom faze titracije doze (na primer, primenom tablete u dozi od 2mg svakog drugog dana kada je izračunata doza bila manja od 2 mg). Koncentracije lamotrigina u serumu su bile merene na kraju 2. nedelje terapije nakon titracije i ukoliko su koncetracije prevazilazile vrednost od 0,41 mikrograma/mL, očekivanu koncetraciju kod odraslih osoba u navedenom terapijskom trenutku, doza je bila smanjena ili nije povećavana. Kod pojedinih pacijenata na kraju druge nedelje bilo je nepohodno smanjenje doze i do 90%. Trideset osam ispitanika kod kojih je došlo do pojave odgovora na terapiju (> 40% smanjenja učestalosti napada) je randomizovano da nastavi sa primenom placeba ili sa primenom lamotrigina. Procenat ispitanika sa terapijskim neuspehom iznosio je 84% (16/19 ispitanika) u placebo grupi i 58% (11/19 ispitanika) u grupi u kojoj je primenjen lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%; CI95%-2,6% <> 50,2%; p=0,07.
Ukupno 256 ispitanika uzrasta između mesec dana i 24 meseca života bilo je izloženo dejstvu lamotrigina u opsegu doza od 1 do 15 mg/kg/dnevno tokom perioda do 72 nedelje. Bezbednosni profil primene lamotrigina kod dece uzrasta od jednog meseca do 2 godine bio je sličan bezbednosnom profilu primene lamotrigina kod starije dece osim što je klinički značajno pogoršanje napada (≥ 50%) češće prijavljivano kod dece mlađe od 2 godine (26%) u poređenju sa grupom starije dece (14%).

Lennox-Gastaut-sindrom
Nema podataka o primeni monoterapije kod epileptičnih napada udruženih sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom.

Prevencija epizoda promena raspoloženja kod dece (uzrasta od 10 do 12 godina) i adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina)

Efikasnost i bezbednost primene lamotrigina kao dodatka terapiji održavanja radi odlaganja epizoda promena raspoloženja kod dece i adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) oba pola kod kojih je dijagnostifikovan bipolarni poremećaj tip I i kod kojih je stanje bipolarne epizode ušlo u remisiju ili se popravilo prilikom primene lamotrigina istovremeno u kombinaciji sa antipsihoticima ili ostalim stabilizatorima raspoloženja, ispitivani su u multicentričnoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj, randomizovanoj kliničkoj studiji obustave terapije sa paralelnim grupama. Rezultati primarnog ispitivanja efikasnosti (vreme do pojave bipolarnog događaja – TOBE, *Time to occurrence of a bipolar event*) nisu statistički značajni (p=0,0717), pa zbog toga efikasnost nije dokazana. Dodatno, rezultati ispitivanja bezbednosti su pokazali učestalo prijavljivanje samoubilačkog ponašanja kod pacijenata na terapiji lamotriginom: 5% (4 pacijenta) u grupi lečenoj lamotriginom u poređenju sa 0 u placebo grupi (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Lamotrigin se brzo i u potpunosti resorbuje iz creva bez značajnog metabolizma prvog prolaza. Nakon oralne primene lamotrigina maksimalne koncentracije u plazmi nastaju za približno 2,5 sata. Nakon unosa hrane, vreme do postizanja maksimalne koncentracije je blago odloženo, ali bez uticaja na obim resorpcije. Postoje značajne interindividualne razlike u maksimalnim koncentracijama u stanju ravnoteže, ali koncentracije retko variraju intraindividualno.

Distribucija
Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 55% i malo je verovatno da će oslobađanje od proteina plazme imati za posledicu toksičnost.
Volumen distibucije iznosi približno 0,92 do 1,22 L/kg.

Biotransformacija
UDP-glukuronil-transferaze su identifikovane kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina.
U zavisnosti od primenjene doze, lamotrigin indukuje sopstveni metabolizam do umerenog stepena. Međutim, nema dokaza da lamotrigin utiče na farmakokinetiku drugih AEL i podaci ukazuju da je mala verovatnoća za pojavu interakcija između lamotrigina i lekova koji se metabolišu pomoću enzima citohrom P450.

Eliminacija
Vrednost prividnog plazma klirensa kod zdravih ispitanika iznosi približno 30 mL/min. Klirens lamotrigina je primarno metabolički sa posledičnom eliminacijom glukuronid-konjugovanih metabolita putem urina. Manje od 10% se izlučuje u nepromenjenom obliku putem urina. Samo približno 2% metabolita lamotrigina se izlučuje putem fecesa. Klirens i poluvreme eliminacije ne zavise od primenjene doze. Procenjeno je da prividno poluvreme eliminacije iz plazme kod zdravih ispitanika iznosi približno 33 sata (raspon od 14 do 103 sata). U kliničkom ispitivanju kod ispitanika sa *Gilbert* sindromom, srednja vrednost prividnog klirensa je bila smanjena za 32% u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom, ali su se vrednosti nalazile u granicama raspona karakterističnim za opštu populaciju.
Na poluvreme eliminacije lamotrigina značajno utiče istovremena primena drugih lekova. Srednje poluvreme eliminacije se smanjuje do približno 14 sati prilikom istovremene primene sa induktorima glukuronidacije kao što su karbamazepin i fenitoin i povećava se do srednje vrednosti od približno 70 sati prilikom istovremene primene isključivo sa valproatom (videti odeljak 4.2) .

Linearnost

Farmakokinetika lamotrigina pokazuje linearnost do doze od 450 mg, najveće ispitane pojedinačne doze.

Posebne populacije pacijenata

Deca
Klirens prilagođen telesnoj masi je veći kod dece nego kod odraslih osoba, sa većim vrednostim kod dece mlađe od 5 godina. Poluvreme eliminacije lamotrigina je uopšteno kraće kod dece nego kod odraslih osoba,

sa srednjom vrednošću od približno 7 sati prilikom istovremene primene sa lekovima koji indukuju enzime, kao što su karbamazepin i fenitoin, uz povećanje do srednjih vrednosti od 45 do 50 sati prilikom istovremene primene isključivo sa valproatom (videti odeljak 4.2).

Odojčad uzrasta od 2 do 26 meseci
Kod 143 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 2 do 26 meseci, telesne mase od 3 do 16 kg, klirens je bio smanjen u poređenju sa starijom decom iste telesne mase kod koje su bile primenjene slične oralne doze po kilogramu telesne mase kao i kod dece uzrasta iznad 2 godine. Procenjeno srednje poluvreme eliminacije iznosilo je 23 sata kod odojčadi mlađe od 26 meseci kod kojih je bila primenjena terapija lekovima koji indukuju enzime, 136 sati prilikom istovremene primene sa valproatom i 38 sati kod ispitanika kod kojih je primenjena terapija bez induktora/inhibitora enzima. U grupi pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 26 meseci, zabeležena je velika interindividualna varijabilnost oralnog klirensa (47%). Predviđene koncentracije u serumu kod dece uzrasta od 2 do 26 meseci nalazile su se uopšteno u rasponu vrednosti kao kod starije dece, iako je verovatno da će kod dece telesne mase manje od 10 kg biti uočene veće vrednosti C_{max}.

Stariji pacijenti
Rezultati populacione farmakokinetičke analize uključujući mlade i starije pacijente obolele od epilepsije, uključene u ista ispitivanja, pokazala su da se klirens lamotrigina nije menjao u klinički značajnom obimu. Nakon primene pojedinačnih doza prividni klirens je smanjen za 12% od vrednosti od 35 mL/min pri starosti pacijenta od 20 godina do 31 mL/min pri starosti od 70 godina. Smanjenje nakon 48 nedelja terapije iznosilo je 10% od vrednosti od 41 do 37 mL/min između grupa mladih i starijih pacijenata. Dodatno, farmakokinetika lamotrigina je ispitivana kod 12 zdravih odraslih ispitanika nakon primene pojedinačne doze od 150 mg. Srednji klirens u grupi starijih ispitanika (0,39 mL/min/kg) leži unutar raspona srednjih vrednosti klirensa (0,31 do 0,65 mL/min/kg) dobijenih na osnovu devet kliničkih ispitivanja kod mlađih odraslih osoba nakon primene pojedinačnih doza od 30 do 450 mg.

Oštećenje funkcije bubrega
Pojedinačna doza od 100 mg lamotrigina bila je primenjena kod dvanaest ispitanika sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega i dodatnih šest osoba koje su se podvrgavale hemodijalizi. Srednje vrednosti klirensa iznosile su 0,42 mL/min/kg (hronična bubrežna insuficijencija), 0,33 mL/min/kg (između hemodijaliza) i 1,57 mL/min/kg (tokom hemodijalize) u poređenju sa 0,58 mL/min/kg kod zdravih ispitanika. Srednje vrednosti poluvremena eliminacije iz plazme iznosilo je 42,9 sati (hroničn oštećenje funkcije bubrega), 57,4 sata (između hemodijaliza) i 13,0 sati (tokom hemodijaliza), u poređenju sa 26,2 sati kod zdravih ispitanika. U proseku, približno 20% (raspon od 5,6 do 35,1) od količine lamotrigina prisutnog u organizmu bio je eliminisan tokom četvoročasovne hemodijalize. Nephodno je da za ovu populaciju pacijenata vrednosti inicijalnih doza lamotrigina budu zasnovane na konkomitantnoj terapiji kod pacijenta; kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega može biti efektivna primena smanjenih doza održavanja (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetičko kliničko ispitivanje primene pojedinačne doze bilo je sprovedeno na 24 ispitanika sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre i 12 zdravih ispitanika kao kontrolne grupe. Srednji prividni klirens lamotrigina iznosio je 0,31; 0,24 ili 0,10 mL/min/kg kod pacijenata sa stepenom A, B ili C (*Child-Pugh* klasifikacija) insuficijencije jetre, tim redom, u poređenju sa 0,34 mL/min/kg kod zdrave kontrolne grupe. Inicijalna doza, doze povećanja i održavanja je generalno potrebno da budu smanjene kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi na osnovu studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnoti i karcinogenog potencijala.

U okviru ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodarima i kunićima nije uočeno postojanje teratogenih dejstava, ali je uočeno smanjenje fetalne mase i poremećaj skeletne osifikacije, pri izlaganju koncentracijama manjim ili sličnim očekivanom izlaganju pri kliničkoj primeni leka. S obzirom na to da izlaganje većim koncentracijama ne može biti ispitano na životinjama usled izražene maternalne toksičnosti,

nije utvrđeno da se teratogeni potencijal lamotrigina javlja prilikom izloženosti vrednostima većim od onih koje se primenjuju u kliničkoj praksi.

U okviru ispitivanja sprovedenih na pacovima uočena je pojava fetalnog, kao i postnatalnog mortaliteta prilikom primene lamotrigina tokom kasnih faza gestacije i tokom ranog postnatalnog perioda. Pojava navedenih dejstava uočena je pri izlaganju očekivanim kliničkim vrednostima.

Kod mladih jedinki pacova, u prvoj generaciji potomaka, pri izlaganju približno dvostruko većem od terapijske izloženosti kod odraslih ljudi, u okviru *Biel maze* testa, uočeno je dejstvo na proces učenja, neznatno odlaganje balanoprepucijalne separacije i prohodnosti vagine, kao i smanjenje postnatalne telesne mase.

Eksperimenti na životinjama nisu pokazali da primena lamotrigina dovodi do oštećenja fertiliteta. Primena lamotrigina je dovela do smanjenja koncentracije fetalne folne kiseline kod pacova. Pretpostavlja se da je nedostatak folne kiseline povezan sa povećanim rizikom za nastanak kongenitalnih malformacija kod životinja kao i kod ljudi.

Primena lamotrigina je uzrokovala dozno zavisnu inhibiciju protoka hERG kanala (engl. *hERG channel tail current*) u humanim embrionalnim ćelijama bubrega. Vrednost IC50 bila je oko devet puta veća od vrednosti maksimalnih koncentracija bez primene terapije. Primena lamotrigina na životinjama nije prouzrokovala produženje QT intervala pri izlaganju do približno dvostruko većim vrednostima od maksimalnih koncentracija bez primene terapije. U okviru kliničkih ispitivanja kod zdravih odraslih ispitanika nije utvrđeno klinički značajno dejstvo lamotrigina na QT interval (videti odeljak 5.1).

Studije sprovedene u *in vitro* uslovima pokazuju da pri terapijski relevantnim koncentracijama lamotrigin deluje kao antiaritmik klase IB. Inhibira kanale natrijuma u srčanom mišiću kod ljudi, sa brzom kinetikom početka i pomeranja i jakom zavisnošću od napona, u skladu sa drugim antiaritmicima klase IB. U temeljnom ispitivanju uticaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) kod zdravih osoba. Međutim, kod pacijenata sa klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom bolešću srca, lamotrigin bi mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i izazvati proaritmiju (videti odeljak 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Kalcijum-karbonat;
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;
Aluminijum-magnezijum-silikat;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Povidon K30;
Saharin-natrijum;
Aroma crne ribizle (sadrži benzilalkohol)
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30° C u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lamictal, 5 mg, tableta za žvakanje/oralnu disperziju (blister):

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Al blister koji sadrži 10 tableta za žvakanje/oralnu disperziju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 tableta za žvakanje/ oralnu disperziju (ukupno 30 tableta za žvakanje/oralnu disperziju) i Uputstvo za lek.

Lamictal, 5 mg, tableta za žvakanje/oralnu disperziju (bočica plastična):
Unutrašnje pakovanje je bočica, plastična sa sigurnosnim zatvaračem za decu koja sadrži 30 tableta za žvakanje/oralnu disperziju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bočica, plastična sa sigurnosnim zatvaračem za decu (ukupno 30 tableta za žvakanje/oralnu disperziju) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD

Bore Stankovića 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lamictal, 5 mg, tableta za žvakanje/oralnu disperziju: 000457346 2023 (blister)
Lamictal, 5 mg, tableta za žvakanje/oralnu disperziju: 000457347 2023 (bočica plastična)

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.04.1998. blister
Datum prve dozvole: 11.07.2023. bočica plastična

Datum poslednje obnove dozvole: 22.07.2024 blister
Datum poslednje obnove dozvole: 22.07.2024 bočica plastična

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 003671183 2024 59010 003000 515 052 04 001 od 27.01.2025.