

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Lamictal<sup>®</sup>, 25 mg, tablete

Δ

Lamictal<sup>®</sup>, 50 mg, tablete

Δ

Lamictal<sup>®</sup>, 100 mg, tablete

INN: lamotrigin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lamictal, 25 mg, tableta

Jedna tableta sadrži 25 mg lamotrigina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 23,5 mg laktoze.

Lamictal, 50 mg, tableta

Jedna tableta sadrži 50 mg lamotrigina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 46,9 mg laktoze.

Lamictal, 100 mg, tableta

Jedna tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 93,9 mg laktoze.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

#### **Lamictal, 25mg, tablete:**

Bledo žućkasto-smeđe tablete, oblika zaobljenog četvorougla sa više faseta, sa utisnutom oznakom "GSEC7" na jednoj i oznakom "25" na drugoj strani.

#### **Lamictal, 50mg, tablete:**

Bledo žućkasto-smeđe tablete, oblika zaobljenog četvorougla sa više faseta, sa utisnutom oznakom "GSEE1" na jednoj i oznakom "50" na drugoj strani.

#### **Lamictal, 100mg, tablete:**

Bledo žućkasto-smeđe tablete, oblika zaobljenog četvorougla sa više faseta, sa utisnutom oznakom "GSEE5" na jednoj i oznakom "100" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

#### Epilepsija

*Odrasle osobe i adolescenti uzrasta od 13 godina i stariji*

- Adjuvantna ili monoterapija parcijalnih napada ili 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 antiepileptički 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 indikovano za primenu u akutnoj fazi lečenja maničnih ili depresivnih epizoda.

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

Lek Lamictal tablete je potrebno progutati cele; tablete ne treba žvakati, niti lomiti.

Ukoliko izračunata doza lamotrigina (npr. za terapiju dece obolele od epilepsije ili pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre) ne odgovara dozama celih tableta, 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 ponovnog 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 udružen sa primenom velikih inicijalnih doza i prekoračenjem preporučenog postepenog 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 savetuje se prekoračenje inicijalne doze, odnosno moraju se poštovati preporuke o inicijalnoj dozi i naknadnom povećanju doze (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se iz terapijske šeme koja obuhvata primenu lamotrigina povuku istovremeno primenjeni AEL ili se navedenoj šemi dodaju drugi AEL/terapija, 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 13 godina i stariji – preporučena terapijska šema za epilepsiju*

| Terapijska šema   | Nedelje 1 + 2  | Nedelje 3 + 4                | Uobičajena doza održavanja  |
|---|--|------------------------------|---|
| <b>Monoterapija:</b>  | 25 mg/dnevno (jednom dnevno)                             | 50 mg/dnevno (jednom dnevno) | 100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)<br><br>Da bi se postiglo održanje, doze se mogu povećavati za maksimalno 50-100mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora<br><br>Kod pojedinih pacijenata bila je potrebna primena 500 mg/dnevno kako bi se postigao željeni terapijski odgovor |
| <b>Adjuvantna terapija SA valproatom</b> (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)<br><br>Da bi se postiglo održavanje, doze se mogu povećavati za maksimalno 25-50 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora   |
| <b>Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina</b> (videti odeljak 4.5): |  |                              |   |
|   |  |                              |   |

|  |                                 |   |  |
|--|---------------------------------|---|--|
| Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz:<br><br>fenitoin<br>karbamazepin<br>fenobarbiton<br>primidon<br>rifampicin<br>lopinavir/ritonavir | 50 mg/dnevno<br>(jednom dnevno) | 100 mg/dnevno<br>(podeljeno u dve doze) | 200–400 mg/dnevno<br><br>(podeljeno u dve doze)<br><br>Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 100mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora<br><br>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<br>(jednom dnevno) | 50 mg/dnevno<br>(jednom dnevno) | 100–200 mg/dnevno<br>(jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)<br><br>Da bi se postiglo održavanje, doze se mogu povećavati za maksimalno 50-100mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--|

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.

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

| Terapijska šema                             | Nedelje 1 + 2   | Nedelje 3 + 4   | Uobičajena doza održavanja   |
|---|---|---|--|
| <b>Monoterapija tipičnih apsans napada:</b> | 0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) | 0,6 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) | 1-15mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)<br>Da bi se postiglo održavanje, 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 200mg/dnevno.   |
| <b>Adjuvantna terapija SA valproatom</b> (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)<br><br>Da bi se postiglo održavanje, 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  |
| <b>Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina</b> (videti odeljak 4.5):   |   |   |  |
| Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata, ali uz:<br><br>fenitoin<br>karbamazepin<br>fenobarbiton<br>primidon<br>rifampicin<br>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)<br><br>Da bi se postiglo održavanje, 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 |
| <b>Adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina</b> (videti odeljak 4.5):  |   |   |  |
| Navedena šema doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina.                     | 0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) | 0,6 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) | 1-10 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)<br>Da bi se postiglo održavanje, 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.   |  |  |   |
| * 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. (za dodatne informacije o leku i načinu primene videti Sažetak karakteristika i Uputstvo za upotrebu leka Lamictal, tableta za žvakanje/oralnu disperziju, 2 mg) |  |  |   |

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, zahtevati najveću dozu održavanja u preporučenom terapijskom opsegu.

U slučaju da je kontrola epilepsije postignuta primenom adjuvantne terapije, može se prekinuti sa istovremenom primenom antiepileptičnim lekom 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 starosti mesec dana do 2 godine (videti odeljak 4.4). Nema podataka o primeni leka 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 odeljak 4.4, 5.1 i 5.2.

#### Bipolarni poremećaj

Preporučeno povećanje doze i doze 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 antiepileptičnih lekova (Tabela 5). Zbog rizika od pojave osipa ne savetuje se prekoračenje inicijalne doze, kao i naknadno povećanje doze (videti odeljak 4.4).

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

| Terapijska šema  | Nedelje 1 + 2 | Nedelje 3 + 4 | Nedelja 5.    | Ciljna doza za postizanje stabilizacije (6. nedelja)* |
|--|---------------|---------------|---------------|---|
| <b>Monoterapija lamotriginom ILI adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):</b> |               |               |               |   |
| Navedena šema  | 25 mg/dnevno  | 50 mg/dnevno  | 100 mg/dnevno | 200 mg/dnevno –                                       |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina.   | (jednom dnevno)                          | (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) | (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)              | uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)<br><br>Opseg doza 100-400 mg/dnevno primenjen u kliničkim ispitivanjima                              |
| <b>Adjuvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5):</b>   |  |  |   |  |
| Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na konkomitantnu primenu drugih lekova  | 12,5 mg/dnevno (25mg 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)<br><br>Može se primeniti maksimalno 200 mg/dnevno u zavisnosti od kliničkog odgovora |
| <b>Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):</b>  |  |  |   |  |
| Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz:<br><br>fenitoin<br>karbamazepin<br>fenobarbiton<br>primidon<br>rifampicin<br>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 od 18 godina i stariji – ukupna dnevna doza održavanja nakon obustave konkomitantne terapije u lečenju bipolarnog poremećaja

Nakon postizanja ciljane dnevne doze održavanja može se prekinuti primena druge medicinske terapije u skladu sa preporukama navedenim u nastavku.

| Terapijska šema  | Trenutna doza održavanja lamotrigina (pre obustave drugih lekova)   | Nedelja 1. (početak obustave) | Nedelja 2.  | Nedelja 3. i nadalje*                    |
|--|---|-------------------------------|---|--|
| <b>Obustava valproata</b> (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) |
| <b>Obustava induktora glukuronidacije lamotrigina</b> (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:  |   |                               |   |  |
| Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom obustave iz terapije u nastavku navedenih lekova:<br><br>fenitoin<br>karbamazepin<br>fenobarbiton<br>primidon<br>rifampicin<br>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                            |
| <b>Obustava iz terapije lekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina</b> (videti odeljak 4.5):  |   |                               |   |  |
| Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom povlačenja iz terapije lekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina   | Održavanje ciljane doze postignute povećanjem doze (200 mg/dnevno; podeljeno u dve doze) (opseg doza 100-400 mg/dnevno) |                               |   |  |
| Kod pacijenata koji uzimaju 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 400mg/dnevno



*Tabela 5: Odrasle osobe uzrasta 18 godina i stariji – 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:

| Terapijska šema  | Trenutna doza održavanja lamotrigina (pre uvođenja drugih lekova u terapiju)                    | Nedelja 1. (početak uvođenja drugih lekova u terapiju) | Nedelja 2.                               | Nedelja 3 nadalje |
|--|---|--|--|-------------------|
| <b>Uvođenje valproata</b> (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:  |   |  |  |                   |
| Navedena šema doziranja primenjuje se prilikom uvođenja valproata u terapiju bez obzira na istovremenu primenu drugih lekova   | 200 mg/dnevno   | 100 mg/dnevno  | Održavanje navedene doze (100 mg/dnevno) |                   |
|  | 300 mg/dnevno   | 150 mg/dnevno  | Održavanje navedene doze (150 mg/dnevno) |                   |
|  | 400 mg/dnevno   | 200 mg/dnevno  | Održavanje navedene doze (200 mg/dnevno) |                   |
| <b>Uvođenje induktora glukuronidacije lamotrigina kod pacijenata koji NE uzimaju valproat</b> (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:  |   |  |  |                   |
| Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom uvođenja u terapiju u nastavku navedenih lekova, bez primene valproata:<br><br>fenitoin<br>karbamazepin<br>fenobarbiton<br>primidon<br>rifampicin<br>lopinavir/ritonavir | 200 mg/dnevno   | 200 mg/dnevno  | 300 mg/dnevno                            | 400 mg/dnevno     |
|  | 150 mg/dnevno   | 150 mg/dnevno  | 225 mg/dnevno                            | 300 mg/dnevno     |
|  | 100 mg/dnevno   | 100 mg/dnevno  | 150 mg/dnevno                            | 200 mg/dnevno     |
| <b>Uvođenje u terapiju lekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina</b> (videti odeljak 4.5):   |   |  |  |                   |
| Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom uvođenja u terapiju drugih lekova koji značajno ne inhibiraju ili ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina  | Održavanje ciljne doze postignute povećanjem doze (200 mg/dnevno; opseg doza 100-400 mg/dnevno) |  |  |                   |
| 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.

#### Prekid terapije lekom Lamictal kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

U kliničkim ispitivanjima nije zabeleženo povećanje incidence, ozbiljnosti ili vrsta neželjenih dejstava koja su se javljala nakon iznenadnog prekida primene lamotrigina u odnosu na placebo. Zbog toga pacijenti mogu prekinuti sa primenom 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 je sprovedenim randomizovanim kliničkim ispitivanjem prekidanja 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 populacionim grupama 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 dvostrukih) doza održavanja lamotrigina kako bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. Tokom nedelje inaktivne medikacije (nedelja "bez pilule") uočeno je dvostruko povećanje koncentracije lamotrigina. Nije moguće isključiti pojavu dozno-zavisnih neželjenih dejstava. Zbog toga bi trebalo 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 odeljak 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 bar dva puta (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 prekorači navedene vrednosti, osim ukoliko klinički odgovor ne podržava veće povećanje.

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 dozu prilagoditi. Kod žena koje primenjuju hormonsku kontraceptivnu terapiju koja uključuje jednu nedelju inaktivne medikacije (nedelja "bez pilule" 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 se savetuje oprez prilikom primene kontracepcije kao prve linije terapije, bez postojanja nedelje terapijske pauze (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 sniženje 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 započinjanja primene hormonske kontraceptivne terapije, u cilju potvrde održavanja osnovnih koncentracija lamotrigina u serumu. Kod žena koje žele da prekinu sa primenom hormonske kontraceptivne terapije koja uključuje jednu nedelju inaktivne medikacije (nedelja "bez pilule"), tokom 3. nedelje aktivne terapije potrebno je pratiti koncentraciju lamotrigina u serumu, npr. od 15. do 21. dana

primene kontraceptivnih tableta. Uzorci za procenu koncentracije lamotrigina posle trajnog prekida terapije oralnim kontraceptivnim pilulama ne bi trebalo da budu prikupljeni tokom prve nedelje nakon prestanka uzimanja pilula.

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

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

#### Primena sa atazanavirom/ritonavinom

Nisu neophodna podešavanja preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji atazanavirom/ritonavinom.

Kod pacijenata koji već upotrebljavaju doze održavanja lamotrigina, a ne upotrebljavaju 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 trebalo bi sprovesti pre i tokom dve nedelje nakon započinjanja ili prekida primene kombinacije atazanavira/ritonavira, u cilju utvrđivanja potrebe za prilagođavanjem doze lamotrigina (videti odeljak 4.5).

#### Primena sa lopinavirom/ritonavinom

Nisu neophodna prilagođavanje preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavinom.

Kod pacijenata koji već upotrebljavaju doze održavanja lamotrigina, a ne upotrebljavaju 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 trebalo bi 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 mlađi deo populacije (videti odeljak 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je obratiti pažnju prilikom primene leka Lamictal kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. 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 efikasna primena redukovanih doza održavanja (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je da inicijalna, doze povećanja i doze održavanja budu redukovane 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**

Primena leka Lamictal je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću 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 najčešće 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 do vitalne ugroženosti, kao što su *Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS)*, *toksična epidermalna nekroliza (TEN)* i *sindrom egzantema izazvanog 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 kožnih osipa iznosi prosečno 1 na 500 kod pacijenata sa epilepsijom kod odraslih osoba uključenih u klinička ispitivanja procene trenutnih preporuka za doziranje lamotrigina. Približno polovina navedenih slučajeva je bila prijavljena kao *Stevens-Johnson* 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 kožnih osipa kod dece je viši nego kod odraslih osoba. Podaci dostupni iz brojnih kliničkih ispitivanja ukazuju da incidenca pojave kožnog osipa udruženog sa hospitalizacijom dece iznosi 1 na 300 do 1 na 100.

Kod dece se inicijalno ispoljavanje osipa može pogrešno protumačiti infekcijom; lekari bi trebalo da imaju u vidu mogućnost pojave reakcije na terapiju lamotriginom kod dece kod koje je došlo do pojave simptoma osipa na koži i povišene telesne temperature u toku prvih osam nedelja lečenja.

Osim toga, opšti rizik od pojave osipa izgleda da je značajno povezan sa:

- primenom velikih inicijalnih doza lamotrigina i prekoračenjem preporučenog postepenog povećavanja terapijske doze lamotrigina (videti odeljak 4.2).
- istovremenom primenom valproata (videti odeljak 4.2).

Potreban je oprez prilikom lečenja pacijenata sa anamnezom pojave 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.

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 započinjanje 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 (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 DRESS, takođe poznat kao deo sindroma 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 hipersenzitivnosti (npr. 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 sa primenom leka Lamictal ukoliko nije moguće utvrditi alternativnu etiologiju.

U većini slučajeva, pojava aseptičnog meningitisa je bila reverzibilna nakon prestanka korišćenja leka, međutim, nakon ponovne primene lamotrigina u velikom broju slučajeva došlo je do ponovne pojave aseptičnog meningitisa. Ponovna primena lamotrigina dovela je do brzog povratka simptoma, češće, teže prirode. Terapiju lamotriginom ne treba ponovo primenjivati pacijentima kojima je primena terapije bila prekinuta usled pojave aseptičnog meningitisa udružene 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 zaštitne (npr. korišćenje zaštitne odeće i krema za sunčanje).

#### Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

Kod pacijenata koji primenjuju lamotrigin prijavljeni su slučajevi pojave hemofagocitne limfocitocitoze 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 poremećaji 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 ideja i ponašanja kod pacijenata lečenih AEL u terapiji različitih indikacija. Meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja AEL je takođe pokazala blago povišen rizik za nastanak suicidalnih ideja 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 ideja 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 ideja ili ponašanja.

Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem može doći do pojave pogoršanja simptoma depresije i/ili suicidalnosti bez obzira da li primenjuju lekove za terapiju bipolarnog poremećaja, uključujući lek Lamictal ili ne. Zbog toga je potrebno pažljivo pratiti pacijente koji primenjuju 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 povišenim 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 nastanak suicidalnih ideja/ponašanja, posebno ukoliko su navedeni simptomi ozbiljni, iznenadni ili nisu bili prethodno prisutni.

### Hormonski kontraceptivi

#### *Dejstva hormonskih kontraceptiva na efikasnost lamotrigina*

Primena kombinacije etinilestradiol/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. Prateći titraciju, 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 udruženo sa pojavom dozno-zavisnih neželjenih dejstava. Imajući u vidu navedeno potrebno je pratiti stanje pacijenata.

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

Nije ispitana interakcija između drugih oralnih kontraceptiva ili HRT terapije i lamotrigina, iako mogu da deluju slično 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 etinilestradiol/levonorgestrel) u kombinaciji dolazi do blagog povećanja klirensa levonorgestrela i promene koncentracije 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 pacijentkinje odmah prijave promene u menstrualnom ciklusu, npr. iznenadno obilno krvavljenje.

### 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 prolongirane primene leka kod ljudi, lamotrigin nije izazvao značajne promene u koncentracijama hemoglobina, srednjem korpuskularnom volumenu ili koncentracijama folata u serumu ili crvenim krvnim zrcima do 1 godine, odnosno u koncentracijama folata u crvenim krvnim zrcima do 5 godina.

### Bubrežna insuficijencija

U okviru kliničkih ispitivanja primene jednokratnih doza kod osoba sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije, nije došlo do značajne promene koncentracije lamotrigina u plazmi. Međutim, treba očekivati

akumulaciju metabolita glukuronida; zbog toga se savetuje oprez prilikom terapije pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

#### Pacijenti koji uzimaju druge lekove koji sadrže lamotrigin

Ne savetuje se primena leka Lamictal kod pacijenata koji su trenutno na terapiji nekim drugim lekom koji sadrži 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 uvođenja lečenja lamotriginom.

#### Razvoj dece

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

#### Mere opreza kod pacijenata obolelih od epilepsije

Kao i prilikom primene drugih AEL iznenadno povlačenje leka Lamictal iz terapije može izazvati ponovne (engl. *rebound*) epileptične napade. Potrebno je da se doza leka Lamictal postepeno smanjuje tokom perioda od dve nedelje, osim ukoliko je iznenadno povlačenje leka iz terapije neophodno 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 epileptičnog 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 nego u slučaju kombinovane terapije sa antiepilepticima 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 povezana sa povišenim rizikom za pojavu suicidalnih misli i ponašanja kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Lamictal tablete sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Lamictal sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) 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*

| <b>Lekovi koji povećavaju koncentraciju lamotrigina</b> | <b>Lekovi koji smanjuju koncentraciju lamotrigina</b> | <b>Lekovi koji imaju mali ili neznatan uticaj na koncentraciju lamotrigina</b> |
|---|---|--|
| Valproat  | Atazanavir/ritonavir*                                 | Aripiprazol  |
|   | Karbamazepin  | Bupropion  |
|   | Kombinacija etinilestradiola/<br>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 koncentracije 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 dejstva 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 2g anhidrovanog litijum glukonata dva puta dnevno tokom šest dana kod 20 zdravih dobrovoljaca, 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 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 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 - 400mg/dnevno), doze aripirazola su povećane sa 10mg/dnevno do ciljnih 30mg/dnevno tokom perioda od 7 dana i nastavljeno je sa primenom leka jednom dnevno tokom narednih 7 dana. Uočeno je prosečno smanjenje vrednosti od približno 10%  $C_{max}$  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 na 16 žena dobrovoljaca, 30 mikrograma etiniloestradiola/150 mikrograma levonorgestrela u kombinovanoj oralnoj kontraceptivnoj piluli prouzrokovalo je približno dvostruko povećanje oralnog klirensa lamotrigina, što je za posledicu imalo prosečno smanjenje vrednosti PIK-a od 52% i  $C_{\max}$  od 39%. Koncentracije lamotrigina u serumu su se postepeno povećavale u toku nedelje inaktivne medikacije (nedelja "bez pilule"), pri čemu su koncentracije pre primene doze na kraju nedelje inaktivne medikacije bile, u proseku, približno dvostruko veće od onih za vreme istovremene primene terapije (videti odeljak 4.4). Neće biti neophodno prilagođavanje preporučenih smernica 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 300mg nije imala dejstva na farmakokinetiku etiniloestradiola kao komponente kombinovane oralne kontraceptivne pilule. Zapaženo je umereno povećanje oralnog klirensa levonorgestrela, što je za posledicu imalo prosečno smanjenje vrednosti PIK-a u proseku od 19% i 12%  $C_{\max}$  levonorgestrela. Praćenje 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 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 koncentracije 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/ritonavirirom primenjuje odgovarajuća terapijska šema (videti odeljak 4.2).

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

U kliničkom ispitivanju kod zdravih odraslih dobrovoljaca, paracetamol u dozi od 1g (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 navedog, 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

Preporučuje se da žene u generativnom periodu potraže 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 epileptičnih napada koji mogu imati ozbiljne posledice po ženu i 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 povezan sa primenom lamotrigina

#### Trudnoća

Veliki broj podataka istraživanja kod trudnica koje su bile izložene monoterapiji lamotriginom tokom prvog trimestra trudnoće (više od 8700) ne ukazuje na suštinsko povećanje rizika za nastanak ozbiljnih kongenitalnih malformacija uključujući i rasep usana (nepca). Ispitivanja na životinjama su pokazala razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

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

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

Fiziološke promene tokom trudnoće mogu uticati na koncentracije lamotrigina i/ili terapijski efekat. Postoje izveštaji o smanjenju koncentracije lamotrigina u plazmi tokom trudnoće sa potencijalnim rizikom za gubitak kontrole konvulzija. Nakon porođaja može doći do rapidnog povećanja koncentracije lamotrigina uz rizik za nastanak dozno-zavisnih neželjenih dejstava. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje koncentracija lamotrigina u serumu pre, tokom i nakon trudnoće, kao i neposredno nakon porođaja. Ukoliko je neophodno, dozu je potrebno podesiti u cilju održavanja koncentracije lamotrigina u serumu na nivou koji je postojao pre trudnoće ili prilagoditi u skladu sa kliničkim odgovorom. Dodatno, potrebno je pratiti pojavu dozno-zavisnih neželjenih dejstava nakon porođaja.

#### Dojenje

Prijavljeno je da lamotigin prelazi 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, koncentracije lamotrigina u serumu mogu dostići koncentracije pri kojima se javljaju farmakološka dejstva.

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 smanjenu plodnost tokom primene lamotrigine (videti odeljak 5.3).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da individualni odgovor na terapiju antiepilepticima varira, potrebno je da se pacijenti koji uzimaju lek Lamictal u terapiji epilepsije posavetuju sa svojim lekarom o specifičnim pitanjima vezanim za upravljanje vozilima 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 vizuelnu motornu koordinaciju, pokrete očiju, stabilnost tela i subjektivna sedativna dejstva ne razlikuju od onih kod placeba. U kliničkim ispitivanjima primene lamotrigina prijavljena su neželjena dejstva neurološkog karaktera kao što su vrtoglavica i diplopija. Zbog toga pacijenti treba da procene kako terapija lamotriginom 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 tokom terapije epilepsije i bipolarnog poremećaja, zasnovana na podacima dostupnim iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i drugih kliničkih iskustava. Neželjena dejstva prijavljena tokom primene monoterapije u terapiji epilepsije u kliničkim ispitivanjima (označena sa †), prijavljena tokom primene monoterapije bipolarnog poremećaja u kliničkim ispitivanjima (označena sa §). U slučajevima u kojima se razlikuje kategorija učestalosti neželjenih dejstava u terapiji epilepsije i bipolarnog poremećaja prijavljenih u kliničkim ispitivanjima, pokazana je strožija učestalost. Međutim, ukoliko nisu dostupni podaci iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja, kategorija učestalosti dobijena je na osnovu podataka iz drugih kliničkih iskustava.

Neželjena dejstva su klasifikovana primenom dalje navedene konvencije: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); retko ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| Klasa sistema organa              | Neželjena dejstva   | Učestalost           |
|-----------------------------------|---|----------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | hematološki poremećaji <sup>1</sup> uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu | veoma retko          |
|                                   | hemofagocitna limfohistiocitoza (videti odeljak 4.4)  | veoma retko          |
|                                   | limfadenopatija <sup>1</sup>  | nepoznata učestalost |
| Poremećaji imunskog sistema       | hipersenzitivni sindrom preosetljivosti <sup>2</sup>  | veoma retko          |
|                                   | hipogamaglobulinemija   | nepoznata učestalost |
| Psihijatrijski poremećaji         | agresija, iritabilnost  | često                |
|                                   | konfuzija, halucinacije, tikovi   | veoma retko          |
|                                   | noćne more  | nepoznata učestalost |
| Poremećaji nervnog sistema        | glavobolja <sup>†§</sup>  | veoma često          |
|                                   | somnolencija <sup>†§</sup> , vrtoglavica <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , insomnija <sup>†</sup>   | često                |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | agitacija <sup>§</sup><br>ataksija <sup>†</sup><br>nistagmus <sup>†</sup> , aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)<br>nemir, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti <sup>3</sup> , ekstrapiramidalna dejstva, horeoatetoza <sup>†</sup> , povećanje učestalosti napada                                      | povremeno<br>retko<br>veoma retko                               |
| Poremećaji oka                                       | diplopija <sup>†</sup> , zamućen vid <sup>†</sup><br>konjunktivitis   | povremeno<br>retko  |
| Gastrointestinalni poremećaji                        | mučnina <sup>†</sup> , povraćanje <sup>†</sup> , dijareja <sup>†</sup> , suva usta <sup>§</sup>   | često   |
| Hepatobilijarni poremećaji                           | insuficijencija jetre, disfunkcija jetre <sup>4</sup> , povećane vrednosti laboratorijskih testova funkcije jetre   | veoma retko   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | kožni osip <sup>5†§</sup><br>alopecija, fotosenzitivna reakcija<br><i>Stevens-Johnson</i> sindrom <sup>§</sup><br>toksična epidermalna nekroliza<br>sindrom egzantema izazvanog primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma ( <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> (DRESS)) | veoma često<br>povremeno<br>retko<br>veoma retko<br>veoma retko |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Artralgija <sup>§</sup><br>reakcije slične lupusu   | često<br>veoma retko  |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema               | Tubulointersticijski nefritis, sindrom imtestinalnog nefritisa i uveitisa TINU sindrom (engl. <i>Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome</i> )  | nepoznata učestalost  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene         | malaksalost <sup>†</sup> , bol <sup>§</sup> , bol u leđima <sup>§</sup>   | često   |

#### Opis označenih neželjenih dejstava

<sup>1</sup> 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 sistema).

<sup>2</sup> Pojava kožnog osipa je prijavljena kao deo ovog sindroma preosetljivosti, takođe poznat kao DRESS. Ovo stanje je udruženo sa različitim oblicima sistemskih simptoma uključujući povišenu temperaturu, limfadenopatiju, edem lica, izmenjene vrednosti analiza krvi i funkcije jetre i bubrega. Sindrom pokazuje širok spektar kliničke ozbiljnosti i može, retko, dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije i multiorganske insuficijencije. Važno je upamtiti da rane manifestacije preosetljivosti (npr. 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 jave 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).

<sup>3</sup> Navedena neželjena dejstva prijavljena su tokom ostale kliničke primene. Bilo je izveštaja da primena lamotrigina može dovesti do pogoršanja simptoma parkinsonizma kod pacijenata predhodno obolelih od Parkinsonove bolesti, kao i izolovanih izveštaja o pojavi ekstrapiramidalnih dejstava i horeotetoze kod pacijenata koji nisu oboleli od navedene bolesti.

<sup>4</sup> Disfunkcija jetre se obično javlja udruženo sa reakcijama preosetljivosti, ali je bilo prijave izolovanih slučajeva bez ispoljavanja znakova preosetljivosti.

<sup>5</sup> U okviru kliničkih ispitivanja na odraslim osobama kožni osip se javljao kod najviše 8-12% pacijenata koji su primjenjivali lamotigin i kod 5-6% pacijenata koji su uzimali placebo. Pojava kožnog osipa dovela je do prekida primene terapije lamotiginom kod 2% pacijenata. Kožni osip, najčešće makulopapularne prirode, obično 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 kožnih osipa koji potencijalno ugrožavaju život pacijenta, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (*Lyell's* sindrom), 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 lamotiginom, 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 kožnog osipa značajno povezan sa:

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

Postoje izveštaji o smanjenju mineralne gustine kostiju, osteopeniji, osteoporozu i frakturama kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji lamotiginom. Nije identifikovan mehanizam kojim lamotigin 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi i znaci

Zabeleženi su slučajevi akutne ingestije doza koje 10 - 20 puta prevazilaze maksimalne terapijske doze, uključujući slučajeve sa fatalnim 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 (sporije 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). 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 lamotigin blokira voltažno-zavisne natrijumske kanale na membrani neurona. On inhibira održavanje repetitivnih pražnjenja neurona i inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitera koja ima ključnu ulogu u generisanju epileptičkih napada). Navedena dejstva verovatno doprinose antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Nasuprot tome, nisu utvrđeni mehanizmi kojima lamotigin ostvaruje svoje terapijsko dejstvo u bipolarnom poremećaju, iako je verovatno da je interakcija sa voltažno zavisnim natrijumskim kanalima 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 rezultata dobijenih primenom placeba, dok je primena 1000 mg fenitoina i 10 mg diazepamama dovela do značajnog oštećenja fine vizuelne motorne koordinacije i pokreta očiju, pojačanja nestabilnosti tela i dovela do pojave subjektivnih sedativnih dejstava.

U okviru drugog kliničkog ispitivanja, primena jednokratne oralne doze od 600 mg karbamazepina je dovela do značajnog oštećenja fine vizuelne motorne koordinacije i pokreta očiju, uz pojačanje nestabilnosti tela i povišenje srčane frekvence, dok se rezultati primene lamotrigina u dozama od 150 mg i 300 mg nisu razlikovali od rezultata dobijenih primene 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 placebo.

#### Klinička efikasnost i bezbednost primene leka

#### *Prevenција 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, 400mg/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 parameter 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

| <b>Procenat pacijenata kod kojih nije bilo simptoma oboljenja 76. nedelje terapije</b> |   |         |         |   |         |         |
|--|---|---------|---------|---|---------|---------|
|  | <b>Studija SCAB2003<br/>Bipolarni poremećaj tip I</b> |         |         | <b>Studija SCAB2006<br/>Bipolarni poremećaj tip I</b> |         |         |
| Kriterijum za uključ enje  | 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 <i>Log rank</i> 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 <i>Log rank</i> 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 <i>Log rank</i> 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-slepeg 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 sličnom šemi namjenjenoj za primenu kod dece uzrasta od 2 do 12 godina. Najmanja dostupna jačina lamotrigina su tablete od 2 mg, zbog toga je u pojedinim slučajevima standardna šema doziranja bila prilagođena tokom faze titracije doze (npr. primenom tablete od 2 mg 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 koncentracije prevazilazile vrednost od 0,41 mikrograma/mL, očekivanu koncentraciju 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 randomizovan 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 ( $\geq 50\%$ ) 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.

### Prevenција 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 bipolarnе 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 – engl. 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 sati. Nakon unosa hrane vreme do postizanja maksimalne koncentracije je blago odloženo, ali bez uticaja na obim resorpcije. Postoje značajne interindividualne razlike maksimalnih koncentracija u stanju ravnoteže, ali koncentracije retko variraju intraindividualno.

### Distribucija

Veživanje za proteine plazme iznosi približno 55% i malo je verovatno da će oslobađanje od proteina plazme imati za posledicu toksičnost.

Volumen distribucije 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 umerenog stepena. Međutim, nema dokaza da lamotrigin utiče na farmakokinetiku drugih antiepileptika i podaci ukazuju da je verovatnoća za pojavu interakcija između lamotrigina i lekova koji se metabolišu pomoću enzima citohrom P450 mala.

### Eliminacija

Prividni klirens plazme kod zdravih ispitanika iznosi približno 30 mL/min. Klirens lamotrigina je primarno metabolički sa posledičnom eliminacijom glukuronid-konjugovanih produkata putem urina. Manje od 10% leka se ekskretuje u nepromenjenom obliku u urin. Samo približno 2% lamotrigina i njegovih metabolita se izlučuje putem fecesa. Klirens i poluvreme eliminacije ne zavise od primenjene doze. Procenjeno je da prividno poluvreme eliminacije u plazmi kod zdravih ispitanika iznosi približno 33 sata (opseg od 14 do 103 sata). U kliničkim ispitivanjima sprovedenim na ispitanicima sa *Gilbert*-ovim sindromom, srednja vrednost prividnog klirensa bila je smanjena za 32% u poređenju ispitanicima u kontrolnoj grupi, ali su se vrednosti nalazile u granicama opsega 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, najviše ispitane pojedinačne doze.

### Posebne populacione grupe pacijenata

#### *Deca*

Vrednost klirensa prilagođena na osnovu telesne mase je veći kod dece nego kod odraslih osoba, sa većim vrednostima kod dece mlađe od 5 godina. Poluvreme eliminacije lamotrigina je generalno 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 kojoj su bile primenjene slične oralne doze po kilogramu telesne mase kao i deci starijoj od 2. godine. Procenjeno srednje poluvreme eliminacije iznosilo je 23 sata kod odojčadi mlađe od 26 meseci kojima je bila primenjena terapija lekovima koji indukuju enzime, 136 sati prilikom istovremene primene sa valproatom i 38 sati kod ispitanika kojima 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 generalno u opsegu 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 populacionih farmakokinetičkih ispitivanja mladih i starijih pacijenata obolelih od epilepsije uključenih 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 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 odraslih osoba (0,39 mL/min/kg) leži unutar opsega vrednosti prosečnog klirensa (0,31 do 0,65 mL/min/kg) dobijen na osnovu devet kliničkih ispitivanja na mlađim odraslim osobama nakon primene pojedinačnih doza od 30 do 450 mg.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Pojedinačna doza od 100 mg lamotrigina bila je primenjena kod dvanaest dobrovoljaca sa hroničnom insuficijencijom bubrega i dodatnih šest osoba koje su se podvrgavale hemodijalizi. Srednje vrednosti klirensa kreatinina prosečno su iznosile 0,42 mL/min/kg (hronična insuficijencija bubrega), 0,33 mL/min/kg (između primene hemodijaliza) i 1,57 mL/min/kg (tokom hemodijalize) u poređenju sa 0,58 mL/min/kg kod zdravih dobrovoljaca. Trajanje srednjih prosečnih poluvremena eliminacije u plazmi iznosilo je 42,9 sati (hronična renalna insuficijencija), 57,4 sata (između primene hemodijaliza) i 13,0 sati (tokom hemodijaliza), u poređenju sa 26,2 sata kod zdravih dobrovoljaca. U proseku, približno 20% (opseg od 5,6 do 35,1) od količine lamotrigina prisutnog u organizmu bio je eliminisan tokom četvorosatne hemodijalize. Neophodno je da za navedenu populaciju pacijenata vrednosti inicijalnih doza lamotrigina budu zasnovane na konkomitantnoj terapiji pacijenta; kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega može biti efikasna primena smanjenih doza održavanja (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

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

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Podaci iz prekliničkih ispitivanja nisu ukazali na postojanje specifičnog rizika primene po ljude na osnovu kliničkih ispitivanja bezbednosne farmakologije primene leka, toksičnosti primene ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

U okviru kliničkih ispitivanja reproduktivne i razvijene toksičnosti na glodarima i kunićima nije uočeno postojanje teratogenih dejstava, ali je uočeno smanjenje telesne mase ploda i usporavanje osifikacije skeleta, pri izlaganju koncentracijama nižim 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 većim vrednostima od onih koje se primenjuju u kliničkoj praksi.

Kod pacova 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 kliničkim vrednostima manjim od očekivanih.

Kod mladih jedinki pacova, u prvoj generaciji potomaka, pri izlaganju manjem od terapijske izloženosti kod odraslih ljudi, preračunato na površinu tela, u okviru *Biel* -ovog testa u vodenom lavirintu uočeno je dejstvo na proces učenja, neznatno odlaganje balanoprepucijalne separacije i formiranje vagine, kao i smanjenje postnatalne telesne mase.

Eksperimenti na životinjama nisu pokazali da primena lamotrigina dovodi do oštećenja plodnosti. Primena lamotrigina je dovela do smanjenja koncentracije folne kiseline kod fetusa pacova. Pretpostavlja se da je nedostatak folne kiseline povezan sa povećanim rizikom za nastanak kongenitalnih malformacija 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 iznosila je približno devestostruko veća od vrednost maksimalnih koncentracija bez primene terapije. Primena lamotrigina kod životinja nije prouzrokovala produženje QT intervala pri izlaganju do približno dvostrukih vrednosti maksimalnih koncentracija bez primene terapije. U okviru kliničkih ispitivanja na zdravim dobrovoljcima nije utvrđeno klinički značajno dejstvo lamotrigina na QT interval (videti odeljak 5.1).

*In vitro* studije pokazuju da pri terapijski relevantnim koncentracijama lamotrigin deluje kao antiaritmik klase IB. Inhibira natrijumove kanale u srčanom mišiću kod ljudi, sa brzom kinetikom početka i pomeranja i jakom zavisnošću od napona, u skladu sa drugim antiaritmikima 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**

*Lamictal, 25 mg, tableta;*

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Povidon K30

Magnezijum-stearat.

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

*Lamictal, 50 mg, tableta;*

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Povidon K30

Magnezijum-stearat.

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

*Lamictal, 100 mg, tableta;*

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Povidon K30

Magnezijum-stearat.

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Lamictal, tablete, 25 mg*

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister ili PVC/Al blister sa zaštitom za decu, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

*Lamictal, tablete, 50 mg*

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister ili PVC/Al/papir blister sa zaštitom za decu, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

*Lamictal, tablete, 100 mg*

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister ili PVC/Al/papir blister sa zaštitom za decu, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) 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**

Broj poslednje obnove dozvole:

Lamictal, 25 mg, tablete,: 515-01-00255-22-001

Lamictal, 50 mg, tablete,: 515-01-00256-22-001

Lamictal, 100 mg, tablete,: 515-01-00257-22-001

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

Lamictal, 25 mg, tablete

Datum prve dozvole: 25.12.1995.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.11.2022.

Lamictal, 50 mg, tablete

Datum prve dozvole: 25.12.1995.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.11.2022.

Lamictal, 100 mg, tablete

Datum prve dozvole: 25.12.1995. godine;

Datum poslednje obnove dozvole: 18.11.2022.

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

Novembar, 2022.