

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Lamotrix<sup>®</sup>, 25 mg, tableta

Δ

Lamotrix<sup>®</sup>, 50 mg, tableta

Δ

Lamotrix<sup>®</sup>, 100 mg, tableta

Δ

Lamotrix<sup>®</sup>, 200 mg, tableta

INN: lamotrigin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Lamotrix, 25 mg, tableta*

Jedna tableta sadrži 25 mg lamotrigina.

*Lamotrix, 50 mg, tableta*

Jedna tableta sadrži 50 mg lamotrigina.

*Lamotrix, 100 mg, tableta*

Jedna tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

*Lamotrix, 200 mg, tableta*

Jedna tableta sadrži 200 mg lamotrigina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

*Lamotrix, 25 mg, tableta*

Okrugle, ravne tablete bež boje sa utisnutom oznakom MC na jednoj strani.

*Lamotrix, 50 mg, tableta*

Okrugle, ravne tablete bež boje, sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

*Lamotrix, 100 mg, tableta*

Okrugle, ravne tablete bež boje, sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

*Lamotrix, 200 mg, tableta*

Okrugle, ravne tablete bež boje, sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

## 4.1. Terapijske indikacije

### Epilepsija

#### Odrasle osobe i adolescenti uzrasta 13 godina i stariji:

- Aduvantna ili monoterapija u lečenju parcijalnih napada i generalizovanih napada, uključujući tonično-klonične napade;
- Napadi udruženi sa *Lennox-Gastaut* –ovim sindromom. Lek Lamotrix se primenjuje kao adjuvantna terapija, ali može biti i inicijalni antiepileptični lek (AEL) sa kojim će se započeti terapija *Lennox-Gastaut* sindroma.

#### Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 12 godina:

- Aduvantna terapija u lečenju parcijalnih napada i generalizovanih napada uključujući tonično-klonične napade i napade udružene sa *Lennox-Gastaut* sindromom;
- monoterapija tipičnih absans napada.

### Bipolarni poremećaj

#### Odrasle osobe uzrasta 18 godina i starije:

- Prevencija depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I kod kojih prevashodno preovladavaju depresivne epizode (videti odeljak 5.1).

Lek Lamotrix nije indikovano za akutno lečenje maničnih ili depresivnih epizoda.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Lek Lamotrix 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 uzeti manji broj celih tableta.

### Ponovno započinjanje terapije

Lekar koji propisuje lek treba da proceni potrebu za povećanjem doze do doze održavanja pacijentima kojima se lek Lamotrix ponovo uvodi u terapiju, nakon prekida terapije iz bilo kog razloga, s obzirom da postoji rizik od pojave ozbiljnog osipa koji se dovodi u vezu sa primenom velikih početnih doza lamotrigina i prekoračenjem preporučenog postepenog povećanja terapijskih doza (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), doza leka Lamotrix se generalno treba povećavati do doze održavanja u skladu sa odgovarajućom šemom doziranja.

Ne preporučuje se ponovno započinjanje terapije lekom Lamotrix kod pacijenata kod kojih je ona obustavljena zbog pojave osipa pri prethodnoj primeni lamotrigina, osim u slučaju kada potencijalna korist terapije jasno prevazilazi moguće rizike.

### Epilepsija

Preporučeno povećavanje doze i doze održavanja za odrasle i adolescente uzrasta 13 godina i starije su prikazane u Tabeli 1, dok su u Tabeli 2 prikazane doze za decu i adolescente uzrasta od 2 do 12 godina. Početna doza i naredno povećanje doze leka ne bi trebalo da budu prekoračeni, 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).

Kada se iz terapijske šeme koja obuhvata primenu lamotrigina povuku istovremeno primenjeni AEL ili se navedenoj šemi dodaju druga 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-preporučeni režim doziranja u lečenju epilepsije

Terapijski režim	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)  Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za najviše 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
<b>Aduvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - videti odeljak 4.5)</b>			
Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na konkomitentnu 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 najviše 25-50 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora.
<b>Aduvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5)</b>			
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz: fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidone, 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 najviše 100 mg 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
<b>Aduvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5)</b>			
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 najviše 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), treba primeniti terapijski režim kakav je preporučen za lamotrigin pri istovremenoj primeni sa valproatom.			

Tabela 2. Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 12 godina - preporučeni režim doziranja u lečenju epilepsije (ukupna dnevna doza je izražena u mg/kg telesne mase/dnevno)

Terapijski režim	Nedelje 1+2	Nedelje 3+4	Uobičajena doza održavanja
<b>Monoterapija tipičnih absans 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)	1-15 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)  Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za najviše 0,6 mg/kg/dnevno svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovor, sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno.
<b>Ađuvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - videti odeljak 4.5)</b>			
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 najviše 0,3 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora, sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno.
<b>Ađuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5)</b>			
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata, ali uz:  fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavirom/ritonavirom	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 najviše 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 (videti odeljak 4.5)</b>			
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)  Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za najviše 0,6 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora, sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno.
Pacijentima koji uzimaju lekove za koje trenutno nije poznato da li farmakokinetički stupaju u interakciju sa lamotriginom (videti odeljak 4.5), treba primeniti terapijsku šemu doziranja preporučenu za lamotrigin pri istovremenoj primeni sa valproatom. *Ako je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat manja od 1 mg ili veća, onda lek Lamotrix ne treba primeniti.			

Da bi se obezbedilo održavanje terapijske doze, neophodno 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.

Ukoliko je kontrola epilepsije postignuta primenom ađuvantne terapije, može se prekinuti sa istovremenom primenom antiepileptičnim lekom i nastaviti monoterapiju lekom Lamotrix.

#### Deca uzrasta ispod 2 godine

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti primene lamotrigina u ađuvantnoj terapiji parcijalnih napada kod dece uzrasta od 1 meseca do 2 godine (videti odeljak 4.4). Za decu mlađu od 1 meseca nema dostupnih podataka. Zbog toga se lek Lamotrix ne preporučuje deci mlađoj od 2 godine. Ukoliko se, na osnovu kliničke slike, ipak donese odluka da se terapija primeni, 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 su prikazane u tabeli ispod. Prelazni dozni režim podrazumeva povećanje doze lamotrigina tokom šest nedelja do postizanja doze održavanja tj. stabilizacije simptoma bolesti (Tabela 3) nakog čega se drugi psihotropni lekovi i/ili antiepileptični lekovi mogu isključiti iz terapije, ukoliko je klinički indikovano (Tabela 4). Prilagođavanje doze nakon dodavanja drugih psihotropnih lekova i/ili antiepileptika je takođe prikazano ispod (Tabela 5). Početna doza i naredno povećanje doze leka ne bi trebalo da budu prekoračene zbog rizika od pojave osipa (videti poglavlje 4.4).

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

Terapijski režim	Nedelje 1+2	Nedelje 3+4	Nedelja 5	Ciljna doza za postizanje stabilizacije (6. nedelja)*
<b>Monoterapija lamotriginom ILI ađuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5)</b>				
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)  Doze u opsegu 100-400 mg/dnevno primenjene u kliničkim ispitivanjima
<b>Ađuvantna terapija SA valproatom (inhibitorom 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 (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)  Maksimalna doza od 200 mg/dan se može primeniti u zavisnosti od kliničkog odgovora
<b>Ađuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak</b>				

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 mg/ dnevno (podeljeno u dve doze)	300 mg/ dnevno tokom 6. nedelje, ukoliko je neophodno povećavati do uobičajene ciljane doze od 400 mg/ dnevno tokom 7. nedelje za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (podeljeno u dve doze)
Pacijentima koji uzimaju lekove za koje trenutno nije poznato da li farmakokinetički stupaju u interakciju sa lamotriginom (videti odeljak 4.5), treba primeniti terapijski režim kakav je preporučen za lamotrigin pri istovremenoj primeni sa valproatom.				

\* Ciljna doza stabilizacije će se menjati u zavisnosti od kliničkog odgovora.

*Tabela 4. Odrasle osobe starosti 18 godina i stariji - ukupna dnevna doza održavanja stabilizacije nakon obustave istovremeno primenjenih lekova u terapiji bipolarnog poremećaja*

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

Terapijski režim	Trenutna doza stabilizacije lamotrigina (pre obustave drugih lekova)	1. nedelja (početak obustave)	2. nedelja	3. nedelja 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 stabilizacije, ne prekoračiti povećanje doze za više od 100 mg/nedeljno	100 mg/ dnevno	200 mg/ dnevno	<b>Održavanje navedene doze (200 mg/ dnevno ) (podeljeno u dve doze)</b>	
	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:	400 mg/ dnevno	400 mg/ dnevno	300 mg/ dnevno	200 mg/ dnevno
	fenitoin	300 mg/ dnevno	300 mg/ dnevno	225 mg/ dnevno

karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	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 (videti odeljak 4.5)</b>				
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)			
Pacijentima koji uzimaju lekove za koje se trenutno ne zna da li farmakokinetički stupaju u interakcije sa lamotriginom (videti odeljak 4.5), preporučeni terapijski režim za lamotrigin 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 uzrasti 18 godina i stariji – prilagođavanje dnevne doze lamotrigina nakon uvođenja drugih lekova u terapiji bipolarnog poremećaja*

Nema kliničkog iskustva o prilagođavanju dnevne doze lamotrigina nakon uvođenja u terapiju drugih lekova. Međutim, mogu se dati sledeće preporuke koje su bazirane na studijama interakcije lamotrigina sa drugim lekovima.

Terapijski režim	Trenutna doza stabilizacije lamotrigina (pre uvođenja drugih lekova u terapiju)	1. nedelja (početak uvođenja drugih lekova u terapiju)	2. nedelja	3. nedelja nadalje
<b>Uvođenje valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina</b>				
Navedeni dozni režim treba primeniti 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 (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina</b>				
Navedeni dozni režim treba primenjivati prilikom uvođenja	200 mg/ dnevno	200 mg/ dnevno	300 mg/ dnevno	400 mg/ dnevno

u terapiju u nastavku navedenih lekova, bez uzimanja valproata:	150 mg/ dnevno	150 mg/ dnevno	225 mg/ dnevno	300 mg/ dnevno
fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	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 (videti odeljak 4.5)</b>				
Navedeni dozni režim treba koristiti prilikom uvođenja u terapiju drugih lekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	Održavanje ciljne doze postignute povećanjem doze (200 mg/ dnevno; opseg doze 100-400 mg/ dnevno)			
Pacijentima koji uzimaju lekove za koje trenutno nije poznato da li farmakokinetički stupaju u interakciju sa lamotriginom (videti odeljak 4.5), treba primeniti terapijski režim kakav je preporučen za lamotrigin pri istovremenoj primeni sa valproatom.				

Prekid terapije lekom Lamotrix kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

U kliničkim studijama je pokazano da nema povećanja incidence, težine ili tipa neželjenih reakcija u odnosu na placebo, nakon naglog prekida terapije lamotriginom. Zbog toga pacijenti mogu prekinuti terapiju lekom Lamotrix bez postepenog smanjenja doze.

Deca i adolescenti uzrasta ispod 18 godina

Primena leka Lamotrix kod dece mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog toga što randomizovana studija kliničkih ispitivanja obustave primene leka nije ukazala na značajnu efikasnost, a zabeležena je povećana učestalost prijave suicidnosti (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Opšte preporuke za doziranje leka Lamotrix u posebnim grupama pacijenata

Žene koje koriste hormonsku kontraceptivnu terapiju

Primenom terapijske kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 mikrograma/150 mikrograma) približno dvostruko povećava klirens lamotrigina, dovodeći do smanjenja koncentracije lamotrigina. Nakon titracije, mogu biti potrebna primena veće doze održavanja lamotrigina (do 2 puta veće) doze održavanja da bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. U toku nedelje kada se oralni kontraceptiv ne uzima inaktivna medikacija-(nedelja "bez pilule") uočeno je dvostruko povećanje koncentracije lamotrigina. Nije moguće isključiti dozno zavisne neželjene reakcije. Zbog toga bi kao prvi izbor kontraceptiva trebalo razmotriti one koji ne zahtevaju jednonedeljni prekid (npr. kontinuirana primena hormonske kontraceptivne terapije ili nehormonskih metoda; videti odeljke 4.4. i 4.5).

*Započinjanje hormonske kontraceptivne terapije kod pacijentkinja koje već primenjuju doze održavanja lamotrigina i NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina*



U većini slučajeva bi trebalo povećati dozu održavanja lamotrigina do 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).

*Prestanak primene hormonske kontraceptivne terapije kod pacijentkinja koje već uzimaju doze održavanja lamotrigina i NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina*

U većini slučajeva bi trebalo smanjiti dozu 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 svake nedelje (na način da smanjenje doze ne bude veće od 25% ukupne dnevne doze nedeljno) u periodu od 3 nedelje, osim ukoliko klinički odgovor ukazuje na drugačiji režim. Može se razmotriti merenje koncentracije lamotrigina u serumu pre i nakon prestanka uzimanja hormonskih kontraceptiva kao pokazatelj da se osnovna koncentracija lamotrigina održava. 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 terapije lamotriginom kod pacijentkinja koje već uzimaju hormonske kontraceptive*  
Povećanje doze bi trebalo da odgovara uobičajenim preporukama za doziranje propisanim za tablete.

*Započinjanje i prekid terapije hormonskim kontraceptivima kod pacijentkinja koje već uzimaju doze održavanja lamotrigina i UZIMAJU induktore glukuronidacije lamotrigina*  
Moguće je da neće biti potrebno prilagođavanje preporučene doze održavanja lamotrigina.

#### *Primena sa atazanavirom/ritonavikom*

Nisu neophodna prilagođavanja preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji atazanavirom/ritonavikom.

Kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina a ne uzimaju 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 atazanavira/ritonavira, u cilju utvrđivanja potrebe za prilagođavanjem doze lamotrigina (videti odeljak 4.5).

#### *Primena sa lopinavirom/ritonavikom*

Nisu neophodna prilagođavanja preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavikom.

Kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina, i ne uzimaju induktore glukuronidacije, može biti potrebno povećanje doze lamotrigina u slučaju dodavanja lopinavira/ritonavira postojećoj terapiji, ili smanjenje doze, u slučaju prekida primene lopinavira/ritonavira. 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 65 godina i starijih)*

Nije potrebno prilagođavanje doze iz preporučene šeme doziranja. Farmakokinetika lamotrigina u navedenoj starosnoj grupi se ne razlikuje značajno u odnosu na mlađi deo populacije (videti odeljak 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Treba biti posebno obazriv pri propisivanju leka Lamotrix pacijentima sa insuficijencijom bubrega. Kod pacijenata sa terminalnom fazom bubrežne insuficijencije, inicijalne doze lamotrigina bi trebalo da budu određene u odnosu na lekove koje 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

Početne, doze povećavanja i doze održavanja bi generalno trebale biti smanjene za približno 50% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (engl. *Child-Pugh* stepena B), i 75% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (engl. *Child-Pugh* stepena C). Doze povećavanja i doze održavanja bi trebalo da budu prilagođene u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta (videti odeljak 5.2).

#### Način primene

Oralna upotreba.

Lek Lamotrix, tablete, se uzimaju sa dovoljno vode.

### **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 javile generalno unutar perioda od prvih 8 nedelja od započinjanja terapije lamotriginom. Većina osipa je bila blage i samoograničavajuće prirode, 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 prijavljena je 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 nastanka ozbiljnih kožnih osipa kod dece veći je nego kod odraslih osoba. Dostupni podaci 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.

Dodatno, izgleda da je sveukupni rizik od pojave osipa u snažnoj vezi 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).

Kod pacijenata sa anamnezom pojave alergija ili osipa prilikom primene drugih antiepileptika potreban je oprez pri primeni leka, s obzirom na to da je učestalost pojave osipa koji nije bio ozbiljne prirode kod ovih pacijenata bio približno tri puta veći u odnosu na pacijente koji nemaju navedene reakcije u anamnezi.

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 Lamotrix kod pacijenata koji su ranije imali kožni osip doveden u vezu sa lamotriginom, osim kada potencijalna korist od primene leka jasno nadmašuje rizik. 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 prijavljen u sklopu hipersenzitivnog sindroma udruženog sa različitim skupom sistemskih simptoma koji uključuju povišenu telesnu temperaturu, limfadenopatiju, edem lica, poremećaje analize krvi, poremećaje testova funkcije jetre i bubrega kao i aseptični meningitis (videti odeljak 4.8). Sindrom pokazuje širok spektar kliničke slike i može, retko, dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK) i otkazivanja funkcije većeg broja organa (multiorganske insuficijencije). Važno je istaći da se rane manifestacije preosetljivosti (npr. povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu javiti i bez evidentnog prisustva osipa. Ukoliko su navedeni simptomi i znaci prisutni, potrebno je odmah proceniti stanje pacijenta i prekinuti sa primenom leka Lamotrix ukoliko nije moguće utvrditi alternativnu etiologiju.

U većini slučajeva, pojava aseptičnog meningitisa je bila reverzibilna nakon prestanka primene 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 terapija bila prekinuta usled pojave aseptičnog meningitisa udruženog sa prethodno primenjenim lamotriginom.

Postoje izveštaji o reakcijama fotosenzitivnosti povezanih sa primenom lamotrigina (videti odeljak 4.8). U par slučajeva, do reakcija je došlo usled primene velikih doza (400 mg ili više), nakon povećavanja doze ili tokom titracije doze. Ukoliko se sumnja na pojavu fotosenzitivnosti koja je povezana sa primenom lamotrigina kod pacijenata koji pokazuju znake fotosenzitivnosti (kao što je pojava izraženih opekotina od sunca), treba razmotriti prekid terapije. Ukoliko je nastavak terapije lamotriginom klinički opravdan, pacijenta je potrebno savetovati da izbegava izlaganje sunčevoj svetlosti i veštačkom UV zračenju kao 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

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja kod pacijenata lečenih AEL u terapiji različitih indikacija. Meta analiza randomizovanih placebo kontrolisanih kliničkih studija antiepileptika takođe je pokazala blago povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam navedenog rizika je nepoznat a postojeći dostupni podaci ne isključuju mogućnost od povećanog rizika i pri primeni lamotrigina.

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

Pogoršanje simptoma depresije i/ili pojava suicidalnosti moguća je kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem bez obzira da li su na terapiji lekovima za bipolarni poremećaj (uključujući i lek Lamotrix) ili ne. Zbog toga je potrebno pažljivo pratiti pacijente koji uzimaju lek Lamotrix u terapiji bipolarnog poremećaja u slučaju pojave znakova kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i suicidalnosti, posebno na početku terapije ili u periodu promene doza. Pojedini pacijenti, kao što su oni sa anamnezom suicidalnog ponašanja ili misli, mlade odrasle osobe i oni pacijenti kod kojih se suicidalne ideje javljaju u značajnoj meri pre početka terapije, mogu se nalaziti u većem riziku za nastanak suicidalnih misli ili pokušaja suicida i potrebno je da tokom primene terapije stanje navedenih pacijenata bude pažljivo praćeno.

Kod pacijenata kod kojih se uoče znaci kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma), i/ili dođe do pojave suicidalnih ideja/ponašanja, posebno ukoliko su ovi simptomi teški i iznenadni ili nastanak suicidalnih ideja/ponašanja, prethodno nisu bili prisutni.

### Hormonski kontraceptivi

#### Dejstvo hormonskih kontraceptiva na efikasnost lamotrigina

Primena kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 mikrograma/150 mikrograma) približno dvostruko povećava klirens lamotrigina i posledično smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (videti odeljak 4.5). Smanjenje koncentracije leka udruženo je sa gubitkom kontrole epileptičnih napada. Zbog toga su u većini slučajeva nakon titracije potrebne veće doze održavanja lamotrigina (za oko dva puta) da bi se postigao maksimalan terapijski odgovor. Nakon prekida uzimanja hormonskih kontraceptiva, klirens lamotrigina se može prepoloviti. Povećavanje koncentracije lamotrigina može biti udruženo sa pojavom dozno-zavisnih neželjenih događaja. Imajući u vidu navedeno potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenata.

Kod žena koje ne uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina, a uzimaju hormonsku kontraceptivnu terapiju koja podrazumeva jednonedeljni prekid terapije (engl. *pill-free week*) ("bez pilula") tokom nedelje inaktivne medikacije dolazi do postepenog prolaznog povećanja koncentracije lamotrigina (videti odeljak 4.2). Ove varijacije u koncentracijama 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).

Interakcija između drugih oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije (HRT) i lamotrigina nije proučavana; iako ovi preparati mogu imati slično dejstvo na farmakokinetičke parametre lamotrigina.

#### Dejstvo lamotrigina na efikasnost hormonskih kontraceptiva

Studija interakcija na 16 zdravih ispitanika pokazala je da istovremena primena lamotrigina i hormonskih kontraceptiva (kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel) dovodi do blagog povećanja klirensa levonorgestrela i promene koncentracije FSH i LH u serumu (videti odeljak 4.5). Uticaj ovih promena na ovulacionu aktivnost jajnika nije poznat. 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 je slab inhibitor reduktaze dihidrofolne kiseline i zato postoji mogućnost da dugotrajna terapija lamotriginom utiče na metabolizam folata (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 zrnima do 1 godine, odnosno u koncentracijama folata u crvenim krvnim zrnima do 5 godina.

### Bubrežna insuficijencija

U studijama pojedinačne doze kod ispitanika sa terminalnim stadijumom insuficijencije bubrega plazma koncentracije lamotrigina u plazmi nisu bile značajno promenjene. Ipak, treba očekivati akumulaciju glukuronid-metabolita leka i zbog toga je neophodan oprez pri primeni ovog leka kod pacijenta sa insuficijencijom bubrega.

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

Lek Lamotrix ne treba primenjivati kod pacijenata koji su trenutno na terapiji nekim drugim lekom 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 uvođenja lečenja lamotriginom.

#### Razvoj dece

Nema podataka koji bi ukazali na uticaj lamotrigina na rast, seksualno sazrevanje i razvoj kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih funkcija kod dece.

#### Mere opreza kod pacijenata obolelih od epilepsije

Kao i kod drugih antiepileptičnih lekova, nagli prekid terapije lekom Lamotrix može izazvati ponovne (engl. *rebound*) epileptične napade. Osim ukoliko se terapija naglo prekida iz bezbednosnih razloga (npr. pojava osipa), potrebno je dozu leka postepeno smanjivati u toku 2 nedelje.

Postoje izveštaji u literaturi da teški napadi konvulzija, uključujući i *status epilepticus*, mogu dovesti do pojave rabdomiolize, multiorganske disfunkcije i diseminovane intravaskularne koagulacije, ponekad sa fatalnim ishodom. Slični slučajevi primećeni su i prilikom terapije lamotriginom.

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.

Lamotrigin može dovesti 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 vezano za bipolarni poremećaj

##### Deca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim i ostalim psihijatrijskim poremećajima, terapija antidepresivima je udružena sa povećanim rizikom od suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

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

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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/ levonorgestrela*	Felbamat
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentin
	Fenobarbiton	Lakozamid
	Fenitoin	Levetiracetam
	Primidon	Litijum
	Rifampicin	Olanzapin
		Okskarbazepin
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalin
		Topiramamat
		Zonisamid

\* Za uputstvo o doziranju (videti odeljak 4.2).

#### Interakcije sa antiepileptičnim lekovima

Valproat koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, smanjuje metabolizam lamotrigina i povećava srednje poluvreme eliminacije lamotrigina skoro dvostruko. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju sa valproatom treba primeniti odgovarajući dozni režim (videti odeljak 4.2.).

Pojedini antiepileptični lekovi koji su induktori enzima jetre (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji metabolišu lekove, indukuju glukuronidaciju lamotrigina, i pojačavaju njegov metabolizam. Potrebno je primeniti odgovarajući terapijski režim kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju sa fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom i primidonom (videti odeljak 4.2).

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

Postoje izveštaji u literaturi o smanjenju koncentracije lamotrigina pri primeni ovog leka sa okskarbamazepinom. Međutim, u prospektivnoj kliničkoj studiji na zdravim odraslim ispitanicima koji su uzimali lamotrigin u dozi od 200 mg i okskarbamazepin u dozi od 1200 mg, okskarbazepin nije uticao na metabolizam lamotrigina, a ni lamotrigin nije uticao na metabolizam okskarbazepina. Zbog toga kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji sa okskarbamazepinom potrebno je primeniti terapijski režim za dodatnu primenu lamotrigina bez primene 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.

Moguće interakcije levetiracetama i lamotrigina procenjujane su na osnovu koncentracija ovih lekova u serumu tokom placebo kontrolisanih kliničkih studija. 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 stanju ravnoteže (engl. *steady state*). Ne postoje farmakokinetičke interakcije između lamotrigina i pregabalina.

Topiramata ne utiče na koncentraciju lamotrigina u plazmi. Primena lamotrigina dovela je do povećanja koncentracije topiramata za 15%.

U studiji sprovedenoj na pacijentima obolelim od epilepsije, istovremena primena zonisamida (200 do 400 mg/dnevno) i lamotrigina (150 do 500 mg/dnevno) u toku 35 dana nije imala 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, kontrolisane studije nisu dokazale da lamotrigin utiče na koncentracije istovremeno primenjenih antiepileptika u plazmi. U *in vitro* kliničkim ispitivanjima je dokazano da lamotrigin ne istiskuje druge antiepileptike sa mesta vezivanja za proteine.

#### Interakcije sa drugim psihoaktivnim lekovima

Istovremena primena lamotrigina u dozi od 100 mg/dnevno nije uticala na farmakokinetiku litijuma u formi anhidrovanog litijum glukonata, primenjenog u dozi od 2 g dva puta dnevno, kod 20 zdravih dobrovoljaca u tokom 6 dana.

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

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima 15 mg olanzapina je dovelo do smanjenja vrednosti površine ispod krive vrednosti (PIK) za oko 24% a vrednosti  $C_{max}$  za oko 20%. Generalno se ne očekuje da dejstvo ovog obima bude od kliničkog značaja. Doza lamotrigina od 200 mg nije uticala na farmakokinetiku olanzapina.

Primena višestrukih oralnih doza lamotrigina od 400 mg/dnevno nije imala klinički značajano 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, kod 12 od 14 ispitanika prijavljena je somnolencija, u poređenju sa 1 od 20 kada je risperidon primenjen kao monoterapija i nijednim kada je lamotrigin primenjen kao monoterapija.

U okviru kliničkog ispitivanja sprovedenog na 18 odraslih pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I, kojima je primenjen utvrđen terapijski režim doziranja lamotrigina (100 do 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 vrednosti  $C_{max}$  i PIK lamotrigina od približno 10%. Ne očekuje se da će dejstvo navedene izmene imati kliničke posledice.

U *in vitro* eksperimentima su pokazali da istovremena inkubacija lamotrigina sa amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom minimalno inhibira stvaranje 2-N-glukuronida, primarnog metabolita lamotrigina. Ovi su eksperimenti takođe ukazali da je malo verovatno da metabolizam lamotrigina inhibiraju klopazin, fluoksetin, fenelzin, risperidon, sertralin ili trazodon. Dodatno, ispitivanje metabolizma bufuralola sprovedeno na preparatu humanih mikrozoma jetre ukazuje da lamotrigin ne smanjuje klirens lekova koji se predominantno metabolišu preko enzima CYP2D6.

## Interakcije sa hormonskim kontraceptivima

### Dejstvo hormonskih kontraceptiva na farmakokinetiku lamotrigina

U studiji na 16 dobrovoljaca ženskog pola pokazano je da primena 30 mikrograma etinilestradiola/150 mikrograma levonorgestrela u vidu kombinovane oralne kontraceptivne pilule dovodi do približno dvostrukog povećanja klirensa oralno primenjenog lamotrigina, što za posledicu ima smanjenje vrednosti PIK lamotrigina za prosečno 52% i  $C_{max}$  za prosečno 39%. Koncentracije lamotrigina u serumu su se povećale u toku nedelje inaktivne medikacije (nedelja "bez pilule"), pri čemu su koncentracije pre primene doze na kraju nedelje inaktivne medikacije bile, u proseku, približno dva puta veće nego za vreme istovremene primene terapije (videti odeljak 4.4). Neće biti potrebno 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 studiji na 16 dobrovoljaca ženskog pola pokazano je da doza održavanja u stanju ravnoteže od 300 mg lamotrigina nema uticaja na farmakokinetiku etinilestradiolne komponente kombinovanog oralnog kontraceptivnog preparata. 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. Određivanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i estradiola u serumu u toku studije je pokazalo da postoji izvestan gubitak supresije ovarijalne hormonske aktivnosti kod nekih 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 indukcije enzima jetre odgovornih za glukuronidaciju. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji rifampicinom neophodna je primena odgovarajućeg terapijskog režima (videti odeljak 4.2.).

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primena lopinavira/ritonavira dovela je do smanjenja koncentracije lamotrigina u plazmi za približno 50%, najverovatnije usled indukcije glukuronidacije. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji ovim lekovima neophodna je primena odgovarajućeg terapijskog režima (videti odeljak 4.2.).

U kliničkom ispitivanju na zdravim odraslim dobrovoljcima, terapija atazanavirom/ritonavikom (300 mg/100 mg) primenjena tokom 9 dana je smanjila vrednost PIK-a u plazmi i  $C_{max}$  lamotrigina (pojedinačna doza od 100 mg) prosečno za 32% odnosno 6%, respektivno. Kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji atazanavirom/ritonavikom, 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 *in vitro* uslovima ukazuju da je lamotigin, ali ne i metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog transportera 2 (OCT 2), pri koncentracijama od potencijalnog kliničkog značaja. Navedeni podaci pokazuju da je lamotigin 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 antiepileptika

Neophodan je savet lekara specijaliste ženama koje su u reproduktivnom periodu. U slučaju da žena planira trudnoću potrebno je razmotriti primenu antiepileptičke terapije. Nagli prekid terapije antiepilepticima kod žena kod kojih se navedena terapija primenjuje, treba izbegavati, zato što to može dovesti do pojave iznenadnih epileptičnih napada, koji mogu imati ozbiljne posledice i za trudnicu 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 povezan sa primenom lamotrigina

#### Trudnoća

Veliki broj podataka istraživanja kod trudnica koje su bile izložene monoterapiji lamotiginom tokom prvog trimestra trudnoće (više od 8700) ne ukazuju na suštinsko povećanje rizika za nastanak ozbiljnih kongenitalnih malformacija, uključujući i rascep usana (nepca). Ispitivanja na životinjama su pokazala razvojni toksičnos (videti odeljak 5.3).

Ukoliko se smatra da je terapija lekom Lamotrix neophodna u toku trudnoće, preporučuju se primena najmanje moguće terapijske doze leka.

Lamotrigin pokazuje slabo inhibitorno dejstvo na reduktazu dihidrofolne kiseline i zbog toga teorijski može dovesti do povećanja rizika od embrio-fetalnog oštećenja zbog redukovanja koncentracije folne kiseline. Potrebno je razmotriti primenu folne kiseline u slučaju planiranja trudnoće, kao i tokom rane trudnoće.

Fiziološke promene u toku trudnoće mogu uticati na koncentraciju lamotrigina i/ili na njegovo terapijsko dejstvo.

Postoje izveštaji o smanjenju koncentracije lamotrigina u plazmi u toku trudnoće sa potencijalnim rizikom od gubitka kontrole konvulzija. Moguće je da nakon porođaja dođe do brzog povećanja koncentracije lamotrigina uz rizik od nastanka dozno-zavisnih neželjenih događaja. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje koncentracija lamotrigina u serumu pre, tokom i nakon trudnoće, kao i kratko vreme neposredno nakon porođaja. Ukoliko je neophodno, treba prilagoditi dozu u cilju održavanja koncentracije lamotrigina u serumu na istom nivou koji je bio pre trudnoće, ili je prilagoditi u zavisnosti od kliničkog odgovora. Dodatno je potrebno pratiti pojavu dozno-zavisnih neželjenih dejstava nakon porođaja.

### Dojenje

Prijavljeno je da se lamotrigin izlučuje u majčino mleko u izrazito varijabilnim koncentracijama, dovodeći do ukupnih koncentracija lamotrigina kod odojčadi koja iznosi približno 50% vrednosti registrovanih koncentracija kod majki. Zbog toga, kod pojedinih odojčadi na ishrani majčinim mlekom, koncentracije lamotrigina u serumu mogu biti dovoljno velike za postizanje farmakološkog dejstva leka. Nije uočena pojava neželjenih dejstava unutar ograničene grupe izložene odojčadi.

Potrebno je proceniti potencijalnu korist od dojenja u odnosu na potencijalni rizik od pojave neželjenih dejstava kod novorođenčeta. Ukoliko pacijentkinja odluči da doji dok je na terapiji 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 postoje individualne varijacije u odgovoru na terapiju antiepilepticima, neophodno je da pacijenti na terapiji lekom Lamotrix konsultuju lekara o specifičnim pitanjima vezanim za upravljanje vozilima i epilepsiju.

Nisu sprovedena klinička ispitivanja o uticaju leka 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 sa lamotriginom prijavljene su neželjene reakcije 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**

Neželjena dejstva koja se javljaju u terapiji epilepsije i bipolarnog poremećaja navedena su u tabeli ispod i zasnovana su na podacima dostupnim iz kontrolisanih kliničkih studija 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.

Za klasifikaciju učestalosti neželjenih dejstava korišćena je sledeća konvencija:

veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se 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, hemofagocitnu limfocitocitozu (HLH) (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Limfadenopatija <sup>1</sup>	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivni sindrom preosetljivosti <sup>2</sup> Hipogamaglobulinemija	Veoma retko 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> , agitacija <sup>§</sup>	Često
	Ataksija <sup>+</sup>	Povremeno
	Nistagmus <sup>+</sup> , aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)	Retko
	Nemir, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti <sup>3</sup> , ekstrapiramidalna dejstva, horeoatetoza <sup>+</sup> , povećanje učestalosti napada	Veoma retko
Poremećaji oka	Diplopija <sup>+</sup> , zamućen vid <sup>+</sup>	Povremeno
	Konjunktivitis	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 rezultata testova funkcije jetre	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip kože <sup>5+§</sup>	Veoma često
	Alopecija, fotosenzitivna reakcija	Povremeno
	Stevens-Johnson-ov sindrom <sup>§</sup>	Retko
	Toksična epidermalna nekroliza	Veoma retko
	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome, DRESS</i> )	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija <sup>§</sup>	Često
	Reakcije slične lupusu	Veoma retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Tubulointestinalni nefritis, sindrom tubulointestinalnog nefritisa i uveitisa (engl. <i>Tubulointestinal nephritis and uveitis (TINU) syndrome</i> )	Nepoznato
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 takođe prijavljena kao deo ovog sindroma preosetljivosti udruženog sa različitim oblicima sistemskih simptoma uključujući povišenu telesnu 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 insuficijencije većeg broja organa. Važno je upamtiti da rane manifestacije preosetljivosti (npr. povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu biti prisutne čak i ako osip nije evidentan. Ukoliko su takvi znaci i simptomi prisutni, stanje pacijenta treba hitno proceniti i prekinuti primenu leka Lamotrix, osim ako se ne ustanovi drugi uzrok ovih znakova i simptoma (videti odeljak 4.4).

<sup>3</sup> 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 horeoatetozе kod pacijenata koji nisu već oboleli od navedene bolesti.

<sup>4</sup> Disfunkcija jetre se obično javlja udružena sa reakcijama preosetljivosti, ali bili su prijavljeni izolovani slučajevi bez očiglednih znakova preosetljivosti.

<sup>5</sup> U kliničkim studijama na odraslim osobama kožni osipi su se javljali kod najviše 8-12% pacijenata koji su primenjivali lamotrigin i kod 5-6% pacijenata koji su uzimali placebo. Pojava kožnih osipa je dovela do prekida primene terapije lamotriginom kod 2% pacijenata. Kožni osip, najčešće makropapularne prirode, generalno se javlja unutar perioda od osam nedelja od započinjanja terapije i povlači se pri prekidu primene leka Lamotrix (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 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 kožnog osipa značajno povezan sa:

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

Bilo je izveštaja o smanjenju mineralne gustine kostiju, osteopeniji, osteoporozu, i frakturama kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji lamotriginom. Mehanizam kojim lamotrigin utiče na metabolizam kostiju nije identifikovan.

### 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

Prijavljeni su slučajevi akutne ingestije doza lamotrigina koje prevazilaze 10 do 20 puta maksimalnu terapijsku dozu, uključujući slučajeve sa fatalnim ishodom. Simptomi predoziranja uključuju nistagmus, ataksiju, poremećaj svesti, *grand mal* konvulzije i komu. Kod predoziranih pacijenata uočeno je i proširenje QRS kompleksa (usporeno intraventrikularno sprovođenje) i produženje QT intervala. Proširenje QRS kompleksa u trajanju dužem od 100 milisekundi može biti udruženo sa ozbiljnim oblikom toksičnosti.

### Terapija

U slučaju predoziranja, pacijenta treba hospitalizovati i primeniti odgovarajuću suportivnu terapiju. Ukoliko je indikovano treba primeniti terapiju koja ima za cilj smanjenje 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 sa primenom hemodijalize u tretmanu predoziranja. Kod 6 ispitanika 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 natrijumske kanale na membrane neurona (blokada po principu voltažne i zavisnosti od upotrebe). Lamotrigin inhibira neprekidno, repetitivno pražnjenje neurona i inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitera koja ima ključnu ulogu u generisanju epileptičnih napada). Navedena dejstva verovatno doprinose antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Suprotno navedenom, mehanizam kojim lamotrigin ispoljava svoje terapijsko dejstvo kod bipolarnog poremećaja nije ustanovljen, iako je verovatno da je interakcija sa voltažno-zavisnim natrijumskim kanalima značajna.

### Farmakodinamsko dejstvo

U testovima dizajniranim radi utvrđivanja dejstava leka na centralni nervni sistem, rezultati dobijeni primenom lamotrigina u dozi doze od 240 mg zdravih ispitanika nisu bili različiti u odnosu na grupu koja je primala placebo, dok je primena 1000 mg fenitoina i 10 mg diazepamata dovela do značajnog oštećenja fine vizuelne motorne koordinacije i pokreta očiju, pojačanja nestabilnosti tela i izazvala je subjektivni sedativni efekat.

U okviru drugog kliničkog ispitivanja, primena pojedinačnih oralnih doza od 600 mg karbamazepina dovodi do značajnog oštećenja fine vizuelne motorne koordinacije i pokreta očiju, istovremeno pojačavajući i nestabilnost tela i povećanja srčane frekvence, 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

### *Prevenција epizoda promena raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem*

Efikasnost lamotrigina u prevenciji epizoda promena raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I ispitivana je u dve kliničke studije.

Studija SCAB2003 je bila multicentrična, dvostruko-slepa, dvostruko zamaskirana, placebo- i litijum-kontrolisana, randomizovana studija primene fiksne doze u kojoj je ispitivana dugotrajna prevencija relapsa i ponovne pojave depresije i/ili manije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I koji su trenutno ili nedavno imali veliku depresivnu epizodu. Nakon stabilizacije stanja primenom lamotrigina kao monoterapije ili dodatne terapije, pacijenti su randomizovani u jednu od pet terapijskih grupa: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dnevno), litijum (koncentracije leka u serumu 0,8 do 1,1 mMol/L) ili placebo terapijsku grupu u trajanju od najviše 76 nedelja (18 meseci). Primarni parametar praćenja ispitivanja bio je određivanje "vremena do primene intervencije u terapiji epizode promene raspoloženja" (engl. *Time to Intervention for a Mood Episode* (TIME)), gde su se pod pojmom intervencijom podrazumevala primena dodatne farmakoterapije ili elektrokonvulzivne terapije (ECT). Studija SCAB2006 je imala sličan dizajn kao studija SCAB2003, a razlikovala se od nje u proceni primene fleksibilnih doza lamotrigina (100 mg do 400 mg/dan) i po tome što su u nju 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 dobijenih iz studija koje su ispitivale efikasnost primene lamotrigina u prevenciji epizoda promena raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I*

<b>Procenat pacijenata kod kojih nije bilo simptoma oboljenja do 76. nedelje terapije</b>						
	<b>Studija SCAB2003 Bipolarni poremećaj tip I</b>			<b>Studija SCAB2006 Bipolarni poremećaj tip I</b>		
Kriterijum za uključenje	<i>Major depresivna epizoda</i>			<i>Major manična epizoda</i>		
	Lamotrigin	Litijum	Placebo	Lamotrigin	Litijum	Placebo
Bez intervencije	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
<i>p</i> -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
<i>p</i> -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
<i>p</i> -vrednost <i>Log rank</i> testa	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

U suportivnoj analizi vremena do pojave prve depresivne epizode i vremena do prve manične/hipomanične ili mešovite epizode, pacijenti na terapiji lamotriginom su imali statistički značajno duža vremena do pojave prve depresivne epizode u odnosu na placebo grupu pacijenata, i razlika u terapijama u pogledu vremena do pojave manične/hipomanične ili mešovite epizode nije bila statistički značajna.

Efikasnost primene lamotrigina u kombinovanoj terapiji sa stabilizatorima raspoloženja nije adekvatno ispitana.

#### Pedijatrijska populacija

### Deca uzrasta od 1 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. Terapija je započeta kod 177 ispitanika, sa šemom titracije doze sličnoj onoj za decu 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 druge nedelje titracije i ukoliko su koncentracije prevazilazile vrednost od 0,41 mikrogram/mL, očekivanu koncentraciju kod odraslih osoba u navedenom terapijskom trenutku, doza je bila smanjena ili nije bila povećavana. Kod nekih pacijenata bilo je potrebno smanjenje doze do 90% na kraju druge nedelje. Tridesetosam ispitanika koji su odgovorili na terapiju (>40% smanjenja učestalosti napada) bili su randomizovani na primenu placeba ili nastavak primene lamotrigina. Procenat ispitanika sa terapijskim neuspehom iznosio je 84% (16/19 ispitanika) u placebo grupi i 58% (11/19 ispitanika) u lamotrigin grupi. 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 lamotrigin u opsegu doza od 1 do 15 mg/kg/dnevno tokom perioda do 72 nedelje. Bezbednosni profil lamotrigina kod dece uzrasta od jednog meseca do 2. godine života 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

Ne postoje podaci za monoterapiju napada udruženih sa sindromom *Lennox-Gastaut*.

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

U multicentričnoj, sa paralelnim grupama, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj, randomizovanoj kliničkoj studiji obustave terapije, ispitivana je efikasnost i bezbednost primene lamotrigina, u farmaceutskom obliku sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance (IR) kao dodatne terapije, terapiji održavanja u cilju odlaganja epizoda promene raspoloženja kod dece ženskog i muškog pola i adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) kojima je dijagnostikovano bipolarno poremećaj tip I i koji su ušli u remisiju ili se oporavili od bipolarnе epizode, dok su bili na terapiji lamotriginom u kombinaciji sa istovremeno primenjenim antipsihotikom ili drugim lekovima za stabilizaciju raspoloženja. Rezultat 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 klinička efikasnost nije dokazana. Dodatno, rezultati ispitivanja bezbednosti su ukazali na povećano prijavljivanje suicidalnog 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. Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se približno 2,5 sata nakon oralne primene lamotrigina. Nakon unosa hrane vreme do postizanja maksimalne koncentracije je blago odloženo, ali bez uticaja na obim resorpcije. Postoje značajne individualne razlike u maksimalnim koncentracijama u stanju ravnoteže, ali koncentracije retko variraju intraindividualno.

### Distribucija

Vezivanje lamotrigina 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.

Lamotrigin indukuje sopstveni metabolizam, u malom obimu, u zavisnosti od primenjene doze. Međutim, nema dokaza da lamotrigin utiče na farmakokinetiku drugih antiepileptika i podaci ukazuju da je malo verovatno da će doći do interakcija između lamotrigina i drugih lekova koji se metabolišu pomoću enzima citohrom P450.

### Eliminacija

Prividni klirens lamotrigina u plazmi kod zdravih ispitanika iznosi približno 30 mL/min. Klirens lamotrigina je primarno metabolički sa posledičnom eliminacijom metabolita glukuronid konjugovanih produkata putem urina. Manje od 10% nepromenjenog leka se izlučuje urinom. Samo 2% lamotrigin metabolita se izluči putem fecesa. Klirens i poluvreme eliminacije leka ne zavise od primenjene doze. Prividno poluvreme eliminacije iz plazme kod zdravih ispitanika je procenjeno na približno 33 sata (opsega od 14 do 103 sata). U studiji sprovedenoj na pacijentima sa *Gilbert*-ovim sindromom, srednja vrednost prividnog klirensa bila je smanjena za 32% u poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi, ali su se vrednosti nalazile u granicama opsega karakterističnim za opštu populaciju.

Istovremena terapija sa drugim lekovima u mnogome utiče na poluvreme eliminacije lamotrigina. Srednje poluvreme eliminacije je smanjeno na približno 14 sati kada se lek primenjuje istovremeno sa lekovima koji indukuju glukuronidaciju 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, maksimalne pojedinačne doze koja je testirana.

### Posebne grupe pacijenata

#### Deca

Klirens prilagođen u odnosu na telesnu masu, veći je kod dece nego kod odraslih, sa maksimalnim vrednostima kod dece mlađe od 5 godina. Poluvreme eliminacije lamotrigina generalno je kraće kod dece nego kod odraslih sa srednjom vrednošću od približno 7 sati, prilikom istovremene primene lamotrigina 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 mlađih 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. Interindividualna varijabilnost oralnog klirensa bila je velika u grupi pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 26 meseci (47%). Predviđene koncentracije u serumu kod dece uzrasta od 2 do 26 meseci nalazile su se generalno u istom opsegu vrednosti kao kod starije dece, iako je verovatno da će kod pojedine dece telesne mase niže od 10 kg biti uočene veće vrednosti  $C_{max}$ .

#### Starije osobe

Rezultati populacionih farmakokinetičkih ispitivanja pacijenata sa epilepsijom, i mlađih i starijih, uključenih u ista klinička ispitivanja, ukazuju 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 41 do 37 mL/min između grupa mlađih i starijih pacijenata. Dodatno, farmakokinetika lamotrigina ispitivana je i kod 12 zdravih odraslih ispitanika nakon primene pojedinačne doze od 150 mg. Srednja vrednost klirensa kod starijih osoba (0,39 mL/min/kg) nalazi se u granicama srednjih vrednosti klirensa (0,31 do 0,65 mL/min/kg) dobijenih iz devet studija sprovedenih na mlađim odraslim osobama nakon primene pojedinačnih doza od 30 mg do 450 mg.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega



Dvanaest ispitanika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i dodatnih 6 pacijenata koji su podvrgnuti hemodijalizi, primili su pojedinačnu dozu od 100 mg. Srednje vrednosti klirensa kreatinina iznosile su 0,42 mL/min/kg (hronična renalna insuficijencija), 0,33 mL/min/kg (između primena 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 iznosile su 42,9 sati (hronična renalna insuficijencija), 57,4 sata (između hemodijaliza) i 13,0 sati (tokom hemodijalize), u poređenju sa 26,2 sata kod zdravih ispitanika. U proseku, približno 20% (opseg 5,6 do 35,1) od prisutnog lamotrigina u organizmu eliminisalo se tokom četvorosatne hemodijalize. Inicijalne doze lamotrigina za ovu grupu pacijenata treba da se određuju u skladu sa istovremeno primenjenom terapijom pacijenta; smanjene doze održavanja mogu biti efikasne za pacijente sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetička studija pojedinačne doze lamotrigina je sprovedena u grupi od 24 ispitanika sa različitim stepenom insuficijencije jetre i 12 zdravih ispitanika kao kontrolne grupe. Srednji prividni klirens lamotrigina iznosio je 0,31 mL/min/kg; 0,24 mL/min/kg ili 0,10 mL/min/kg kod pacijenata sa stepenom oštećenja jetre A, B ili C (klasifikacija *Child-Pugh*), redom, u poređenju sa vrednošću od 0,34 mL/min/kg u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Početne doze, doze povećanja i doze održavanja treba generalno da budu smanjene kod pacijenata sa umerenom do teškim oštećenjem funkcije 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 studijama reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodarima i kunićima nije uočeno postojanje teratogenih dejstava ali je uočeno smanjenje telesne mase ploda i usporavanje osifikacije skeleta, pri izloženosti 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 većim vrednostima od onih koje se primenjuju u kliničkoj praksi.

Povećana fetalna kao i postnatalna smrtnost zabeležena je kod pacova koji su bili izloženi lamotriginu tokom faze kasne 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 lamotrigin dovodi do oštećenja plodnosti. Primena lamotrigina je dovela do smanjenja koncentracije folne kiseline kod fetusa pacova. Smatra se da je deficit folne kiseline u vezi sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija kod životinja kao i kod ljudi.

Lamotrigin uzrokuje dozno zavisnu inhibiciju protoka *hERG* kanala (engl. *hERG channel tail current*) u humanim embrionalnim ćelijama bubrega. Vrednost  $IC_{50}$  je približno devetostruko veća od vrednosti maksimalne koncentracije bez primene leka. 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 kada pri terapijski relevantnim koncentracijama lamotrigin deluje kao antiaritmik klase IB. Inhibira natrijumove kanale u srčanom mišiću kod ljudi, sa brзом 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**

laktoza, monohidrat,  
celuloza, mikrokristalna,  
natrijum-skrobglikolat,  
povidon,  
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**

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister u kome se nalazi 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**

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Lamotrix, 25 mg, tableta,: 515-01-03299-22-001

Lamotrix, 50 mg, tableta,: 515-01-03300-22-001

Lamotrix, 100 mg, tableta,: 515-01-03301-22-001

Lamotrix, 200 mg, tableta,: 515-01-03302-22-001

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

Datum prve dozvole: 11.01.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.09.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2023.