

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

▲  
Lamictal<sup>®</sup>, 25 mg, tablete

▲  
Lamictal<sup>®</sup>, 50 mg, tablete

▲  
Lamictal<sup>®</sup>, 100 mg, tablete

INN: lamotrigin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lamictal tableta sadrži 25 mg lamotrigina.

Lamictal tableta sadrži 50 mg lamotrigina.

Lamictal tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

Lamictal, tablete sadrže laktozu, monohidrat, supstancu sa potvrđenim dejstvom.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

#### **Izgled tablete Lamictal 25mg:**

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

#### **Izgled tablete Lamictal 50mg:**

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

#### **Izgled tablete Lamictal 100mg:**

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**

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

Ukoliko je izračunata doza lamotrigina (na primer, za terapiju dece obolele od epilepsije ili pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre) ne odgovara celim tabletama, tabletu ne treba deliti nego treba primeniti manji broj celih tableta.

#### Ponovno započinjanje terapije

Potrebno je da lekari koji propisuju lek procene potrebu za povećanjem doze do doze održavanja prilikom ponovog započinjanja terapije lekom Lamictal kod pacijenata koji su prekinuli sa primenom leka Lamictal iz bilo kog razloga, s obzirom na to da je rizik od pojave ozbiljnog osipa udružen sa primenom visokih 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	1.-2. nedelja	3.-4. nedelja	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 postiglo održanje, doze se mogu povećavati za maksimalno 50-100mg 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>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)  Da bi se postiglo održanje, 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:  fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	200–400 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)  Da bi se postiglo održanje, doze se mogu povećavati za maksimalno 100mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora

			Kod pojedinih pacijenata bila je potrebna primena 700 mg/dnevno kako bi se postigao željeni terapijski odgovor
<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.	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)  Da bi se postiglo održanje, 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	1.-2. nedelja	3.-4. nedelja	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) Da bi se postiglo održanje, 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 (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 postiglo održanje, 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 (videti odeljak 4.5):</b>			
Navedena šema doziranja primenjuje bez valproata, ali uz:  fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dnevno (podeljeno u dve doze)	1,2 mg/kg/dnevno (podeljeno u dve doze)	5-15 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)  Da bi se postiglo održanje, 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 (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 postiglo održanje, 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 1mg ili veća, ali manja od 2mg, tada se lek Lamictal od 2mg, 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 1mg, tada se lek Lamictal ne sme koristiti.

**NAPOMENA:** Lek Lamicta, tablete za žvakanje/oranu disperziju 2 mg, nema dozvolu za promet u Republici Srbiji. U slučaju da lek Lamiktal, tablete za žvakanje/oranu disperziju 2 mg, nije dostupan, tablete za žvakanje/oranu disperziju od 5 mg su farmaceutski oblik sa najmanjom jačinom koji se nalazi u prometu i u tom slučaju važi sledeće:

\* Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat 2,5 mg ili veća, ali manja od 5 mg, tada se lek Lamictal, 5mg, tablete za žvakanje/oranu disperziju mogu uzimati svaki drugi dan tokom prve dve nedelje. Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji uzimaju valproat manja od 2,5 mg, tada se lek Lamictal ne sme koristiti.

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 života biti potrebna primena doze održavanja koja se nalazi na višem kraju preporučenog opsega vrednosti doza.

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

#### Deca mlađa od 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. Stoga 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 leka 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 podešavanja doze nakon uvođenja u terapiju drugih psihotropnih lekova i/ili AEL (Tabela 5). Zbog rizika od pojave osipa ne savetuje se prekoračenje inicijalne doze, kao i naknadnom povećanju doze (videti odeljak 4.4).

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

Terapijska šema	1.-2. nedelja	3.-4. nedelja	5. nedelja	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 doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno	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

ne inhibiraju ili ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina.				terapijskog odgovora (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)  Opseg doza 100-400 mg/dnevno primenjen u kliničkim ispitivanjima
<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 (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)  Može se primeniti maksimalno 200 mg/dnevno u zavisnosti od kliničkog 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:  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 povećanje do uobičajene ciljne doze od 400 mg/dnevno tokom 7. nedelje za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (podeljeno u dve doze)
Kod pacijenata koji primenjuju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije poznata (videti odeljak 4.5), za povećanje doze koristiti terapijsku šemu preporučenu za istovremenu primenu lamotrigina i valproata.				

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

Tabela 4: Odrasle osobe uzrasta 18 i više godina – ukupna dnevna doza održavanja nakon obustave konkomitantne terapije u lečenju bipolarnog poremećaja

Nakon postizanja ciljne 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)	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 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:  fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	400 mg/dnevno	400 mg/dnevno	300 mg/dnevno	200 mg/dnevno
	300 mg/dnevno	300 mg/dnevno	225 mg/dnevno	150 mg/dnevno
	200 mg/dnevno	200 mg/dnevno	150 mg/dnevno	100 mg/dnevno
<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 ciljne doze postignute povećanjem doze (200 mg/dnevno; podeljeno u dve doze) (opseg doza 100-400 mg/dnevno)			
Kod pacijenata koji primenjuju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije poznata (videti odeljak 4.5), preporučena terapijska šema lamotrigina podrazumeva inicijalno održavanje trenutno primenjene doze i podešavanje terapije lamotriginom na osnovu kliničkog odgovora.				

\* Prema potrebi moguće povećanje doze do 400mg/dnevno

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

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

Terapijska šema	Trenutna doza održavanja lamotrigina (pre uvođenja drugih lekova u terapiju)	1. nedelja (početak uvođenja drugih lekova u terapiju)	2. nedelja	3. nedelja 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 primenjuju 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:  fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin 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 primenjuju 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				

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. Stoga pacijenti mogu prekinuti sa primenom leka Lamictal bez postepenog smanjenja doze.

Deca i adolescenti mlađi od 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 specijalnim 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 sniženja koncentracije lamotrigina. Nakon titracije, može biti potrebna primena viših (do dvostukih) 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. Stoga bi trebalo savetovati pacijenta da kao prvi izbor kontraceptivnih lekova koristi one koji ne zahtevaju jedonedeljni prekid (npr. kontinuirana primena hormonske kontraceptivne terapije ili nehormonskih metoda; videti odeljke 4.4 i 4.5).

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

U najvećem broju slučajeva biće potrebno da se doza održavanja lamotrigina poveća do dvostruko (videti odeljke 4.4 i 4.5). Preporučuje se da se od trenutka započinjanja primene hormonske kontraceptivne terapije doza lamotrigina povećava za 50 do 100 mg/dnevno svake nedelje, u skladu sa individualnim kliničkim odgovorom pacijenta. Povećanja doze ne treba da prekorače navedene vrednosti, izuzev u slučaju da klinički odgovor podržava veća povećanja.

Može se razmotriti merenje koncentracija lamotrigina u serumu pre i nakon započinjanja primene hormonske kontraceptivne terapije, u cilju potvrde održavanja osnovnih koncentracija lamotrigina u serumu. Ukoliko je neophodno, potrebno je podesiti dozu. Kod žena koje primenjuju hormonsku kontraceptivnu terapiju 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. Stoga 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. Tokom prve nedelje nakon prekida primene kontraceptivnih tableta ne bi trebalo uzimati uzorke za analize koncentracije lamotrigina u serumu.

*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 podešavanje preporučenoj dozi održavanja lamotrigina.

#### Primena sa atazanavirom/ritonavirom

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

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 atazanavira/ritonavira, u cilju utvrđivanja potrebe za podešavanje doze lamotrigina (videti odeljak 4.5).

#### Primena sa lopinavirom/ritonavirom

Nisu neophodna podešavanja preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavirom.

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 podešavanje doze lamotrigina (videti odeljak 4.5).

#### Starije osobe (starije od 65 godina)

Ne zahteva se podešavanje doze preporučene šemom doziranja. Farmakokinetika lamotrigina u navedenoj starosnoj grupi se ne razlikuje značajno u odnosu na populaciju odraslih osoba (videti odeljak 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je obratiti pažnju prilikom primene leka Lamictal kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa renalnom 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 renalne funkcije 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 podešene u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta (videti odeljak 5.2).

### 4.3. Kontraindikacije

Primena leka Lamictal je kontraindikovana kod osoba sa poznatom preosetljivošću na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Kožni osip

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 kožnih osipa 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 (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*); takođe poznat kao sindrom preosetljivosti (*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 kožnog osipa 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 i povišene telesne temperature u toku prvih osam nedelja lečenja.

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

- primenom visokih 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 otpočinjanje terapije lekom Lamictal kod pacijenata koji su prethodno prekinuli terapiju usled pojave osipa koji je bio povezan sa terapijskom primenom lamotrigina, izuzev ukoliko potencijalna korist očigledno prevazilazi rizik po pacijenta. Ukoliko se kod pacijenta razvije SJS (*Stevens-Johnson-ov sindrom*), TEN (toksična epidermalna nekroliza) ili DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) prilikom primene lamotrigina, kod navedenih pacijenata u bilo kom trenutku, ne sme se ponovo primeniti terapija lamotriginom.

Osip je takođe bio prijavljen kao deo sindroma preosetljivosti udružen sa promenljivom slikom sistemskih simptoma uključujući povišenu telesnu temperaturu, limfadenopatiju, edem lica, abnormalnosti analiza krvi i

funkcije jetre i aseptični meningitis (videti odeljak 4.8). Sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine i može, retko, dovesti do pojave diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK) i multiorganske insuficijencije. Važno je naglasiti da rane manifestacije hipersenzitivnosti (na primer, povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu biti prisutne čak i u slučaju da prisustvo osipa nije vidljivo. Ukoliko su navedeni simptomi i znaci prisutni, potrebno je odmah proceniti stanje pacijenta i prekinuti primenu leka Lamictal ukoliko nije moguće utvrditi alternativnu etiologiju.

U većini slučajeva, pojava aseptičnog meningitisa je bila reverzibilna nakon 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.

### 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 povišenja rizika prilikom primene lamotrigina.

Stoga 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. Stoga 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 prisutni.

### Hormonski kontraceptivi

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

Primena kombinacije etiniloestradiol/levonorgestrel (30 mikrograma/ 150 mikrograma ) povećava klirens lamotrigina približno dva puta dovodeći do smanjenja koncentracije lamotrigina (videti odeljak 4.5). Smanjenje koncentracije lamotrigina je bilo udruženo sa gubitkom kontrole napada. Prateći titraciju, u najvećem broju slučajeva će biti potrebne više doze održavanja lamotrigina (za oko dva puta) za postizanje maksimalnog terapijskog odgovora. Nakon prekida primene hormonskih kontraceptiva klirens lamotrigina može biti prepolovljen. Povećanje koncentracija lamotrigina može biti povezano sa pojavom dozno-zavisnih neželjenih dejstava. Imajući u vidu navedeno potrebno je pratiti stanje pacijenata.

Kod žena koje ne primenjuju induktore glukuronidacije lamotrigina, a primenjuju hormonske kontraceptive čiji terapijski režim podrazumeva jednu nedelju inaktivne medikacije ("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. Stoga 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).

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

#### Dejstva lamotrigina na efikasnost hormonske kontracepcije

Studija interakcija na 16 zdravih ispitanika je pokazalo da prilikom primene lamotrigina i hormonskih kontraceptiva (kombinacija etiniloestradiol/levonorgestrel) u kombinaciji dolazi do blagog povećanja klirensa levonorgestrela i promene koncentracije serumskih FSH i LH (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. Stoga je potrebno da se pacijentkinje upute da odmah prijave promene u menstrualnom ciklusu, na primer iznenadno obilno krvavljenje.

#### Dihidrifolat 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 zrnima do 1 godine, odnosno u koncentracijama folata u crvenim krvnim zrnima 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; stoga se savetuje oprez prilikom lečenja pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

#### Pacijenti koji koriste druge lekove koji sadrže lamotrigin

Ne savetuje se primena leka Lamictal kod pacijenata koji već koriste lek koji sadrži lamotrigin bez prethodne konsultacije sa lekarom.

#### Pomoćne supstance u leku Lamictal

Lek Lamictal tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim urođenim poremećajima intolerancijom galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktozo malapsorpcijom ne bi trebalo da primenjuju ovaj lek.

#### 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 (*rebound*) 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 (na primer 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 fatalnim ishodom. Javljali su se slični slučajevi povezani sa primenom lamotrigina.

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

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

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

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

#### Mere opreza kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

##### *Deca i adolescenti uzrasta mlađi od 18 godina*

Terapija antidepresivima je povezana sa povišenim rizikom za pojavu suicidalnih misli i ponašanja kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim poremećajima drugim psihijatrijskim poremećajima.

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

Klinička ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih osoba.

UDP-glukuronil transferaze su identifikovane kao enzimi koji su odgovorni za metabolizam lamotrigina. Nema dokaza da lamotrigin prouzrokuje klinički značajnu indukciju ili inhibiciju hepatičkih oksidativnih enzima koji metabolišu lekove i nije verovatno da može doći do interakcija između lamotrigina i lekova koji se metabolišu pomoću enzima citohrom P450. Lamotrigin može indukovati sopstveni metabolizam, ali je navedeno dejstvo umereno i nije verovatno da ima klinički značajne posledice.

*Tabela 6: Dejstva drugih lekova na glukuronidaciju lamotrigina*

Lekovi koji značajno inhibiraju glukuronidaciju lamotrigina	Lekovi koji značajno indukuju glukuronidaciju lamotrigina	Lekovi koji značajno ne indukuju ili ne inhibiraju glukuronidaciju lamotrigina
Valproat	Fenitoin	Oksarbazepin
	Karbamazepin	Felbamat
	Fenobarbiton	Gabapentin
	Primidon	Levetiracetam
	Rifampicin	Pregabalin
	Lopinavir/ritonavir	Topiramata
	Kombinacija etinilestradiola /levonorgestrela**	Zonisamid
	Atazanavir/ritonavir*	Litijum
		Bupropion
		Olanzapin
		Aripiprazol

\* Za uputstvo o doziranju (videti odeljak 4.2)

\*\*Nije ispitana primena drugih oralnih kontraceptiva i HRT terapije, iako mogu imati slično dejstvo na farmakokinetičke parametre lamotrigina (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### Interakcije sa antiepileptičkim 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 konkomitantna terapija sa valproatom (videti odeljak 4.2).

Pojedini antiepileptički lekovi (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji indukuju hepatičke enzime koji metabolišu lekove, indukuju glukuronidaciju lamotrigina i ubrzavaju metabolizam lamotrigina. Potrebno je primeniti adekvatnu terapijsku šemu kod pacijenata kod kojih se primenjuje konkomitantna 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 oksarbazepina kod zdravih odraslih dobrovoljaca, ali nije ispitano smanjenje doze.

Postoje izveštaji u literaturi o smanjenju koncentracije lamotrigina prilikom primene lamotrigina u kombinaciji sa oksarbazepinom. Međutim, u prospektivnom kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima korišćene su doze od 200 mg lamotrigina i 1200 mg oksarbazepina, oksarbazepin nije uticao na metabolizam lamotrigina, a ni lamotrigin nije uticao na metabolizam oksarbazepina. Stoga je kod pacijenata kod kojih se primenjuje konkomitantna terapija sa oksarbazepinom potrebno primeniti terapijsku šemu za primenu lamotrigina bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.2).

U okviru kliničkog ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, utvrđeno je da istovremena primena felbamata (1200mg dva puta dnevno) sa lamotriginom (100mg 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 (200mg, 3 puta dnevno) nije uticala na koncentracije lamotrigina u plazmi u stanje ravnoteže (*steady state*). Nema farmakokinetičkih interakcija između lamotrigina i pregabalina.

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.

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

#### Interakcije sa drugim psihoaktivnim lekovima

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 PIK lamotrigin glukuronida.

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima 15mg olanzapina je redukovalo PIK i  $C_{max}$  lamotrigina prosečno 24% i 20%, respektivno. Generalno, ne očekuje se da će dejstvo navedenih vrednosti biti od kliničkog značaja. 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 2mg risperidona kod 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Nakon istovremene primene risperidona u dozi od 2mg 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 aripriprazola su povišene 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 od približno 10%  $C_{max}$  i PIK lamotrigina. Ne očekuje se da će dejstvo navedene izmene imati kliničke posledice.

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 kombinovanom oralnom kontraceptivnom leku prouzrokovalo je približno dvostruko povećanje oralnog klirensa lamotrigina, što je za posledicu imalo prosečno smanjenje PIK od 52% i  $C_{max}$  od 39%. Serumske koncentracije lamotrigina 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 više od onih za vreme istovremene primene terapije (videti odeljak 4.4). Neće biti neophodno podešavanje preporučenog vodiča 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, dozi održavanja od 300 mg, nije imala dejstva na farmakokinetiku etiniloestradiola kao komponente kombinovanog oralnog kontraceptivnog lek. Zapaženo je umereno povećanje oralnog klirensa levonorgestrela, što je za posledicu imalo prosečno smanjenje PIK od 19% i 12%  $C_{max}$  levonorgestrela. Određivanje koncentracija folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu, luteinizirajućeg hormona (LH) i estradiola za vreme kliničkog ispitivanja ukazivalo je na izvestan gubitak supresije ovarijalne hormonske aktivnosti kod pojedinih žena, iako je određivanje serumskog progesterona ukazivalo na to da nije bilo hormonskih dokaza ovulacije ni kod jedne od 16 ispitanica. Uticaj umerenog povećanja klirensa levonorgestrela kao i promene serumskih FSH i LH 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 smanjenje poluvremena eliminacije lamotrigina usled interakcije sa hepatičkim enzimima odgovornim za glukuronidaciju. Neophodno je da se kod pacijenata kod kojih se primenjuje konkomitantna 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 konkomitantna 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 smanjila nivo PIK 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).

Podaci dobijeni procenom u uslovima *in vitro* ukazuju da je lamotigin, ali ne i metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog transportera 2 (OCT 2), pri potencijalno klinički značajnim koncentracijama. Ovi podaci pokazuju da je lamotigin inhibitor OCT 2, sa  $IC_{50}$  vrednostima od 53,8 mikroM. Istovremena primena lamotrigina 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 napada koji mogu imati ozbiljne posledice po ženu i plod.

Kad god je moguće, savetuje se primena monoterapije, jer primena multiplih AEL može biti udružena sa povišenim rizikom za nastanak kongenitalnih malformacija u odnosu na primenu monoterapije, u zavisnosti od korišćenog antiepileptika.

#### Rizik pri primeni lamotrigina

##### Trudnoća

Veliki broj podataka o trudnicama izloženim monoterapiji lamotriginu tokom prvog trimestra trudnoće (više od 8700) i ne ukazuje na suštinsko povećanje rizika za nastanak ozbiljnih kongenitalnih malformacija (uključujući oralni rascep). Klinička ispitivanja na životinjama su pokazala razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

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

Lamotrigin 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 za vreme 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 nad napadima. Nakon porođaja može doći do rapidnog povećanja koncentracije lamotrigina uz rizik za nastanak dozno-zavisnih neželjenih dejstava.

Stoga 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 podesiti u skladu sa kliničkim odgovorom. Dodatno, potrebno je pratiti pojavu dozno-zavisnih neželjenih dejstava nakon porođaja.

#### Laktacija

Prijavljeno je da lamotrigin prelazi u majčino mleko u izrazito varijabilnim koncentracijama, rezultujući ukupnim koncentracijama lamotrigina kod odojčadi od približno 50% vrednosti registrovanih kod majki. Stoga, kod pojedinih odojčadi, serumske koncentracije lamotrigina mogu dostići koncentracije pri kojima se javljaju farmakološka dejstva. Nije uočena pojava neželjenih dejstava unutar ograničene grupe izložene odojčadi.

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 kod novorođenčeta.

#### Fertilitet

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

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

S obzirom na to da individualni odgovor na terapiju AEL varira, potrebno je da se pacijenti koji primenjuju lek Lamictal u terapiji epilepsije posavetuju sa svojim lekarom o specifičnim pitanjima vezanim za upravljanje vozilom i epilepsiju.

Nisu sprovedena klinička ispitivanja o dejstvima na sposobnost upravljanja vozilom 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. Stoga je potrebno da pacijenti individualno procene uticaj terapije lekom Lamictal pre nego što otpočnu vožnju ili rukovanje mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

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

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 kliničkog iskustva.

Neželjena dejstva su klasifikovana primenom dalje navedene konvencije: veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); retka ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ); nepoznate učestalosti (učestalost nije moguće odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Sistemi organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hematološki poremećaji<sup>1</sup> uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu</li> </ul>	veoma retko
	<ul style="list-style-type: none"> <li>limfadenopatija<sup>1</sup></li> </ul>	nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	sindrom preosetljivosti <sup>2</sup> (uključujući simptome kao što su povišena telesna temperatura, limfadenopatija, facijalni edem, abnormalnosti analiza krvi i funkcije jetre, diseminovana intravaskularna koagulacija, multiorganska insuficijencija)	veoma retko
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>agresija, iritabilnost</li> </ul>	često
	<ul style="list-style-type: none"> <li>konfuzija, halucinacije, tikovi</li> </ul>	veoma retko
	<ul style="list-style-type: none"> <li>noćne more</li> </ul>	nepoznata učestalost
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>glavobolja<sup>†§</sup></li> </ul>	veoma često
	<ul style="list-style-type: none"> <li>somnolencija<sup>†§</sup>, vrtoglavica<sup>†§</sup>, tremor<sup>†</sup>, insomnija<sup>†</sup> agitacija<sup>§</sup></li> </ul>	često
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ataksija<sup>†</sup></li> </ul>	povremeno
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nistagmus<sup>†</sup></li> </ul>	retko
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nemir, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti<sup>3</sup>, ekstrapiramidalna dejstva, horeoatetoza<sup>†</sup>, povećanje učestalosti napada</li> </ul>	veoma retko
	<ul style="list-style-type: none"> <li>aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)</li> </ul>	retko

<b>Poremećaji oka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diplopija<sup>†</sup>, zamagljen vid<sup>†</sup></li> <li>konjuktivitis</li> </ul>	povremeno retko
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	mučnina <sup>†</sup> , povraćanje <sup>†</sup> , dijareja <sup>†</sup> , suvoća usta <sup>§</sup>	često
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	hepatička insuficijencija, hepatička disfunkcija <sup>4</sup> , povećanje vrednosti rezultata funkcija jetre	veoma retko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kožni osip<sup>5†§</sup></li> <li>alopecija</li> <li><i>Stevens-Johnson</i> sindrom<sup>§</sup></li> <li>toksična epidermalna nekroliza</li> <li>sindrom egzantema izazvanog primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)</i>)</li> </ul>	veoma često povremeno retko veoma retko veoma retko
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artralgija<sup>§</sup></li> <li>reakcije nalik lupusu</li> </ul>	često veoma retko
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>malaksalost<sup>†</sup>, bol<sup>§</sup>, bol u leđima<sup>§</sup></li> </ul>	često

#### Opis označenih neželjenih dejstava

<sup>1</sup> Hematološki poremećaji i limfadenopatija mogu ili ne moraju biti povezani sa sindromom preosetljivosti (videti Poremećaji imunskog sistema).

<sup>2</sup> Pojava kožnog osipa je prijavljena kao deo sindroma preosetljivosti udružena sa različitim oblicima sistemskih simptoma uključujući povišenu temperaturu, limfadenopatiju, facijalni edem, abnormalnosti analiza krvi i funkcije jetre. Sidrom pokazuje širok spektar kliničke ozbiljnosti i može, retko, dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije i multiorganske insuficijencije. Važno je upamtiti da rane manifestacije preosetljivosti (na primer povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu biti prisutne čak i u slučaju da prisustvo osipa na koži nije primetno. Neophodno je posavetovati pacijente da se odmah 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.

<sup>3</sup> Navedena neželjena dejstva prijavljena su tokom ostale kliničke primene. Bilo je izveštaja da primena lamotirgina 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> Hepatička disfunkcija se obično javlja udružena 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 primenjivali lamotugin i kod 5-6% pacijenata kojima je primenjen 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 (sindrom *Lyell*), kao i reakcija izazvanih lekom koje su praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima ( *DRESS* ). Iako je kod najvećeg broja pacijenata došlo do oporavka nakon prekida terapije lamotriginom, kod pojedinih pacijenata javili su se ožiljci ireverzibilne prirode, a postoje i retki izveštaji o udruženim smrtnim ishodima (videti deo 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 lamotriginom (videti odeljak 4.2)
- istovremenom primenom valproata (videti odeljak 4.2).

Pojava kožnog osipa je takođe bila prijavljena kao deo sindroma prepseljivosti udruženog sa različitim oblicima sistemskih simptoma (videti Poremećaji imunskog sistema).

Postoje izveštaji o umanjenoj mineralnoj gustini kostiju, osteopeniji, osteoporozu i frakturama kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji lamotriginom. Nije identifikovan mehanizam kojim lamotrigin utiče na metabolizam kostiju.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](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 intraventrikularnog sprovođenja). Proširenje QRS kompleksa u trajanju dužem od 100 milisekundi može biti udruženo sa ozbiljnim oblikom toksičnosti.

### Lečenje

U slučaju predoziranja, neophodno je hospitalizovati pacijenta i primeniti adekvatnu suportivnu terapiju. Ukoliko je indikovano potrebno je primeniti terapiju u cilju smanjenja apsorpcije (aktivni uglj). Potrebno je

da dalje lečenje bude klinički indikovano. Ne postoji iskustvo u terapijskoj primeni hemodijalize u slučaju predoziranja. Kod šest dobrovoljaca sa renalnom insuficijencijom tokom četvoročasovne hemodijalize uklonjeno je 20% lamotrigina iz organizma (videti odeljak 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** 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.

#### Farmakodinamička dejstva

U ispitivanjima koncipiranim za procenu dejstva lekova na centralni nervni sistem, rezultati dobijeni primenom lamotrigina u dozi od 240 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu se razlikovali od placeba, dok je primena 1000 mg fenitoina i 10 mg diazepama 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 efikasnost i bezbednost primene leka kod dece uzrasta od mesec dana 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 zivota. 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. Najniža dostupna jačina lamotigina su tablete od 2mg, stoga je u pojedinim slučajevima standardna šema doziranja bila prilagođena tokom faze titracije doze (na primer, primenom tablete od 2mg svakog drugog dana kada je izračunata doza bila manja od 2mg). 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%. 38 ispitanika kod kojih je došlo do pojave odgovora na terapiju (> 40% smanjenja učestalosti napada) bili su randomizovani na placebo terapijsku grupu ili u grupu u kojoj je nastavljeno sa primjenom lamotrigina. Proporcija ispitanika sa terapijskim neuspехom iznosila je 84% (16/19 ispitanika) u placebo grupi i 58% (11/19 ispitanika) u grupi u kojoj je primenjen lamotigin. 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%).

#### Klinička efikasnost i bezbednost primene leka u terapiji *Lennox-Gastaut*-og sindroma

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

#### Klinička efikasnost u prevenciji 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 litijum-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 cilj ispitivanja bio je određivanje "vremena do primene intervencije u terapiji epizode promene raspoloženja" (*TIME, Time to Intervention for a Mood Episode*), u kome je 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</b>			<b>Studija SCAB2006</b>		
	<b>Bipolarni poremećaj tip I</b>			<b>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 Log rank testa	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez simptoma depresije	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40

p-vrednost Log rank testa	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Bez simptoma manije	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-vrednost Log rank testa	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

U okviru suportivnih ispitivanja vremena do pojave prve deprivne 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.

#### Deca (uzrasta od 10 do 12 godina) i adolescenti (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 bipolarnih epizoda ušlo u remisiju ili se popravilo prilikom primene lamotrigina istovremeno u kombinaciji sa antipsihoticima ili ostalim stabilizatorima raspoloženja, ispitivani su u multicentričnoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj, randomizovanoj kliničkoj studiji obustave terapije sa paralelnim grupama. Rezultati primarnog ispitivanja efikasnosti (vreme do pojave bipolarnog događaja – TOBE, *Time to occurrence of a bipolar event*) nisu statistički značajni ( $p=0,0717$ ), pa stoga 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).

#### Klinička ispitivanja dejstva lamotrigina na sprovodljivost srca

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

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Lamotigin se brzo i u potpunosti resorbuje iz creva bez značajnog metabolizma prvog prolaza. Nakon oralne primene lamotrigina maksimalne koncentracije u plazmi nastaje za približno 2,5 časa. Nakon unosa hrane vreme do postizanja maksimalne koncentracije je blago odloženo, ali bez uticaja na obim resorpcije. Postoje značajne interindividualne razlike maksimalnih koncentracija u ravnotežnom stanju, ali koncentracije retko variraju intraindividualno.

### Distribucija

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

Volumen 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 do umerenog stepena. Međutim, nema dokaza da lamotrigin utiče na farmakokinetiku drugih AEL 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 časa (opseg od 14 do 103 časa). U kliničkom ispitivanju osoba sa Gilbert sindromom srednji prividni klirens je bio smanjen za 32% u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom, 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 časova prilikom istovremene primene sa induktorima glukuronidacije kao što su karbamazepin i fenitoin i povećava se do srednje vrednosti od približno 70 časova 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

Klirens prilagođen telesnoj masi je viši kod dece nego kod odraslih osoba, sa višim vrednostim kod dece mlađe od 5 godina. Poluvreme eliminacije lamotrigina je generalno kraće kod dece nego kod odraslih osoba, sa srednjom vrednošću od približno 7 časova prilikom istovremene primene sa lekovima koji indukuju enzime, kao što su karbamazepin i fenitoin, uz povećanje do srednjih vrednosti od 45 do 50 časova 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 časova prilikom istovremene primene sa valproatom i 38 časova kod ispitanika kojima je primenjena terapija

bez induktora/inhibitora enzima. U grupi pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 26 meseci zabeležena je visoka 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 niže od 10 kg biti uočene više vrednosti  $C_{max}$ .

#### Starije osobe

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 od 41 do 37 mL/min između grupa mladih i starijih pacijenata. Dodatno, farmakokinetika lamotrigina je ispitivana kod 12 zdravih odraslih ispitanika nakon primene pojedinačne doze od 150mg. 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 450mg.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Pojedinačna doza od 100 mg lamotrigina bila je primenjena kod dvanaest dobrovoljaca sa hroničnom renalnom insuficijencijom i dodatnih šest osoba koje su se podvrgavale hemodijalizi. Srednji klirensi iznosili su 0,42 mL/min/kg (hronična renalna insuficijencija), 0,33 L/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 časova kod zdravih dobrovoljaca. U proseku, približno 20% (opseg od 5,6 do 35,1) od količine lamotrigina prisutnog u organizmu bio je eliminisan tokom četvoročasovne hemodijalize. Nephodno je da za nevedenu populaciju pacijenata vrednosti inicijalnih doza lamotrigina budu zasnovane na konkomitantnoj terapiji pacijenta; kod pacijenata sa značajnim oštećenjem renalne funkcije može biti efikasana 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 hepatičke insuficijencije 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) hepatičke insuficijencije, respektivno 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 umerenim do teškom hepatičkom insuficijencijom (videti odeljak 4.2).

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

Podaci iz pretkliničkih 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 fetalne mase i poremećaj skeletne oksifikacije, pri izlaganju koncentracijama nižim ili sličnim očekivanom izlaganju pri kliničkoj primeni leka. S obzirom na to da izlaganje višim koncentracijama ne može biti ispitano kod životinja usled izražene maternalne toksičnosti, nije utvrđeno da se teratogeni potencijal lamotrigina javlja prilikom izloženosti višim 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 očekivanim kliničkim vrednostima.

Kod mladih jedinki pacova, u prvoj generaciji potomaka, pri izlaganju dvostruko višoj od terapijske izloženosti kod odraslih ljudi, 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 fertiliteta. Primena lamotrigina je dovela do smanjenja fetalne koncentracije folne kiseline kod pacova. Pretpostavlja se da je nedostatak folne kiseline povezan sa povišenim rizikom za nastanak kongenitalnih malformacija kod životinja kao i kod ljudi.

Primena lamotrigina je uzrokovala dozno zavisnu inhibiciju protoka hERG kanala u humanim embrionalnim ćelijama bubrega. Vrednost IC50 iznosila je približno devetostruko višu vrednost maksimalnih koncentracija bez primene terapije. Primena lamotrigina kod životinja nije prouzrokovala produženje QT intervala pri izlaganju do približno dvostrukim vrednostima 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).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Lamictal, tableta, 25mg, 50mg, 100mg  
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**

Tri 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/Al blister koji sadrži 10 tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 PVC/Al blistera 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**

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih brigada 88, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Lamictal, tablete, 25mg: 515-01-03847-16-001

Lamictal, tablete, 50mg: 515-01-03848-16-001

Lamictal, tablete, 100mg: 515-01-03849-16-001

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

Lamictal, tablete, 25mg  
datum prve dozvole: 25.12.1995.  
datum poslednje obnove dozvole: 26.05.2017.

Lamictal, tablete, 50mg  
datum prve dozvole: 25.12.1995.  
datum poslednje obnove dozvole: 26.05.2017.

Lamictal, tablete, 100mg  
datum prve dozvole: 25.12.1995.  
datum poslednje obnove dozvole: 26.05.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2017. godine