

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Lamictal[®], 2 mg, tablete za žvakanje/oralnu disperziju

INN: lamotrigin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje/oralnu disperziju

Okrugle tablete bele do skoro bele boje, mirisa na crnu ribizlu. Jedna strana ima zakošenu ivicu i utisnutu oznaku "LTG" iznad broja "2". Na drugoj strani se nalazi oznaka od dve elipse koje se preklapaju pod pravim uglom. Tablete mogu biti blago prošarane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Odrasle osobe i adolescenti uzrasta od 13 godina i stariji

- Adjuvantna ili monoterapija parcijalnih napada i generalizovanih napada, uključujući tonično-klonične napade.
- Napadi povezani sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom. Lek Lamictal se primenjuje kao adjuvantna terapija, ali može biti primenjen kao inicijalni 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

- Prevenција pojave depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I kod kojih prevashodno dominiraju depresivne epizode (videti odeljak 5.1).

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

4.2. Doziranje i način primene

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

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

Ponovno započinjanje terapije

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

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

Epilepsija

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

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

Tabela 1: Odrasle osobe i adolescenti uzrasta od 13 godina i stariji– preporučena terapijska šema za epilepsiju

Terapijska šema	1.+2. nedelja	3.+4. nedelja	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija:	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 50-100 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog

			odgovora Kod pojedinih pacijenata bila je potrebna primena 500 mg/dnevno kako bi se postigao željeni terapijski odgovor
Adjuvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na konkomitantnu primenu drugih lekova	12,5 mg/dnevno (primenjeno kao 25 mg svakog drugog dana)	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 25-50 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora
Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	200–400 mg/dnevno (podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 100 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora Kod pojedinih pacijenata bila je potrebna primena 700 mg/dnevno kako bi se postigao željeni terapijski odgovor
Adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina.	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100–200 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu

			povećavati za maksimalno 50-100 mg svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora
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
Monoterapija tipičnih apsans napada:	0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	0,6 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	1-15 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 0,6 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno.
Adjuvantna terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje se sa valproatom bez obzira na istovremenu primenu drugih lekova	0,15 mg/kg/dnevno* (jednom dnevno)	0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno)	1-5 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 0,3 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dnevno
Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja primenjuje	0,6	1,2	5-15 mg/kg/dnevno

se bez valproata, ali uz: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	mg/kg/dnevno (podeljeno u dve doze)	mg/kg/dnevno (podeljeno u dve doze)	(jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Da bi se postigla doza održavanja, doze se mogu povećavati za maksimalno 1,2 mg/kg/dnevno svake do svake druge nedelje do postizanja optimalnog terapijskog odgovora sa maksimalnom dozom održavanja od 400 mg/dnevno
Adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):			
Navedena šema doziranja 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 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 lamotiginom 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 lamotrigina kod pacijenata koji uzimaju valproat manja od 5 mg, a kako se doze manje od 5 mg ne mogu postići primenom leka Lamictal, za postizanje ovih doza neophodno je primeniti lek odgovarajuće jačine dostupan na tržištu.			

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

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

Deca uzrasta ispod 2 godine

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti primene lamotrigina u adjuvantnoj terapiji parcijalnih napada kod dece uzrasta od mesec dana do 2 godine (videti odeljak 4.4). Nema podataka o primeni

lamotrigina kod dece mlađe od mesec dana. 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 lamotrigina, videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2.

Bipolarni poremećaj

Preporučeno povećanje doze i doza održavanja za odrasle osobe uzrasta od 18 godina i starije navedene su u tabelama u daljem tekstu. Prelazna terapijska šema podrazumeva povećanje doze lamotrigina tokom šest nedelja do postizanja doze održavanja tj. stabilizacije simptoma bolesti (Tabela 3), nakon čega se može prekinuti sa primenom druge psihotropne terapije i/ili AEL ukoliko je to klinički indikovano (Tabela 4). U daljem tekstu su takođe navedena prilagođavanja doze nakon uvođenja u terapiju drugih psihotropnih lekova i/ili AEL (Tabela 5). Zbog rizika od pojave osipa, ne treba prekoračiti inicijalnu dozu, kao i naknadna povećanja doze (videti odeljak 4.4).

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

Terapijska šema	1.+2. nedelja	3.+4. nedelja	5. nedelja	Ciljna doza za postizanje stabilizacije (6. nedelja)*
Monoterapija lamotriginom ILI adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):				
Navedena šema doziranja primenjuje se u terapiji sa drugim lekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina.	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	100 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	200 mg/dnevno – uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze) Opseg doza 100-400 mg/dnevno primenjen u kliničkim ispitivanjima
Adjuvantna terapija SA valproatom (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 (25 mg svakog drugog dana)	25 mg/dnevno (jednom dnevno)	50 mg/dnevno (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)	100 mg/dnevno – uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (jednom dnevno ili podeljeno u dve doze)

				Može se primeniti maksimalno 200 mg/dnevno u zavisnosti od kliničkog odgovora
Adjuvantna terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5):				
Navedena šema doziranja primenjuje se bez valproata ali uz: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dnevno (jednom dnevno)	100 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	200 mg/dnevno (podeljeno u dve doze)	300 mg/dnevno tokom 6. nedelje, ukoliko je neophodno povećanje do uobičajene ciljne doze od 400 mg/dnevno tokom 7. nedelje za postizanje optimalnog terapijskog odgovora (podeljeno u dve doze)
Kod pacijenata koji 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 od 18 i više godina – ukupna dnevna doza održavanja nakon obustave konkomitantne terapije u terapiji bipolarnog poremećaja

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

Terapijska šema	Trenutna doza lamotrigina za postizanje stabilizacije simptoma (pre obustave drugih lekova)	1. nedelja (početak obustave)	2. nedelja	3. nedelja nadalje*
Obustava valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:				
Nakon obustave valproata iz terapije, udvostručiti dozu održavanja, ne prekoračujući povećanje doze za više od	100 mg/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)

100 mg/nedeljno				
Obustava induktora glukuronidacije lamotrigina (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:				
Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom obustave iz terapije u nastavku navedenih lekova: fenitoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	400 mg/dnevno	400 mg/dnevno	300 mg/dnevno	200 mg/dnevno
	300 mg/dnevno	300 mg/dnevno	225 mg/dnevno	150 mg/dnevno
	200 mg/dnevno	200 mg/dnevno	150 mg/dnevno	100 mg/dnevno
Obustava iz terapije lekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina (videti odeljak 4.5):				
Navedenu šemu doziranja primenjivati prilikom povlačenja iz terapije lekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	Održavanje ciljne doze postignute povećanjem doze (200 mg/dnevno; podeljeno u dve doze) (opseg doza 100-400 mg/dnevno)			
Kod pacijenata koji primenjuju lekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom za sada još uvek nije poznata (videti odeljak 4.5), preporučena terapijska šema lamotrigina podrazumeva inicijalno održavanje trenutno primenjene doze i prilagođavanje terapije lamotriginom na osnovu kliničkog odgovora.				

* Prema potrebi moguće povećanje doze do 400 mg/dnevno

Tabela 5: Odrasle osobe uzrasta od 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 lamotrigina za postizanje stabilizacije simptoma (pre uvođenja drugih lekova u terapiju)	1. nedelja (početak uvođenja drugih lekova u terapiju)	2. nedelja	3. nedelja nadalje
Uvođenje valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:				
Navedena šema	200 mg/dnevno	100 mg/dnevno	Održavanje navedene doze	

doziranja primenjuje se prilikom uvođenja valproata u terapiju bez obzira na istovremenu primenu drugih lekova			(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)	
Uvođenje induktora glukuronidacije lamotrigina kod pacijenata koji NE primenjuju valproat (videti odeljak 4.5), u zavisnosti od osnovne doze lamotrigina:				
Navedenu šemu doziranja treba primenjivati prilikom uvođenja sledećih lekova u terapiju, bez primene valproata: fenitoin karbamazepin fenobarbital 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
Uvođenje u terapiju lekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina (videti odeljak 4.5):				
Navedenu šemu doziranja treba 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 lamotrigina i valproata.				

Prekid terapije lekom Lamictal kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

U kliničkim ispitivanjima nije zabeleženo povećanje incidence, težine ili tipa neželjenih dejstava koja su se javljala nakon iznenadnog prekida primene lamotrigina u odnosu na placebo. Stoga, pacijenti mogu prekinuti sa primenom leka Lamictal bez postepenog smanjenja doze.

Deca i adolescenti uzrasta ispod 18 godina

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

Opšte preporuke za doziranje leka Lamictal u posebnim populacijama pacijenata

Žene koje koriste hormonsku kontraceptivnu terapiju

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

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

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

Može se razmotriti merenje koncentracija lamotrigina u serumu pre i nakon započinjanja primene hormonske kontraceptivne terapije, u cilju potvrde održavanja početnih koncentracija lamotrigina u serumu. Ukoliko je neophodno, potrebno je prilagoditi dozu. Kod žena koje primenjuju hormonsku kontraceptivnu terapiju koja uključuje jednonedeljni prekid primene kontraceptiva (engl. *pill-free week*), tokom 3. nedelje aktivne terapije potrebno je pratiti koncentraciju lamotrigina u serumu, npr. od 15. do 21. dana primene kontraceptivnih tableta. Stoga je potrebno razmotriti primenu kontracepcije, bez postojanja nedelje terapijske pauze, kao prvi izbor kontraceptiva (npr. kontinuirana primena hormonske kontraceptivne terapije ili nehormonskih metoda; videti odeljke 4.4 i 4.5).

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

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

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

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

Primena sa atazanavirom/ritonavirom

Nije neophodno prilagođavanje preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji atazanavirom/ritonavirom.

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

Primena sa lopinavirom/ritonavikom

Nije neophodno prilagođavanje preporučenog povećanja doze lamotrigina, prilikom dodavanja lamotrigina postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavikom.

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

Stariji pacijenti (starosti iznad 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je da početne, doze povećanja i doze održavanja budu smanjene za približno 50% kod pacijenata sa umerenim (*Child-Pugh gradus B*) i 75% kod pacijenata sa teškim (*Child-Pugh gradus C*) oštećenjem funkcije jetre.

Potrebno je da doze povećanja i održavanja budu prilagođene u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Osip na koži

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

hospitalizaciju i prekid primene lamotrigina. Ovo uključuje i potencijalno životno ugrožavajuće osipe, kao što su *Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS)*, *toksična epidermalna nekroliza (TEN)* i *sindrom egzantema izazvan primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)*; takođe poznat kao *sindrom preosetljivosti (engl. Hypersensitivity syndrome, HSS)* (videti odeljak 4.8).

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

Rizik od pojave ozbiljnih osipa na koži kod dece je veći nego kod odraslih osoba. Podaci dostupni iz brojnih kliničkih ispitivanja ukazuju da incidenca pojave osipa koji su doveli do hospitalizacije dece iznosi 1 na 300 do 1 na 100.

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

Osim toga, sveukupni rizik od pojave osipa izgleda da je snažno povezan sa:

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

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

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

Osip je takođe bio prijavljen kao deo sindroma preosetljivosti udružen sa promenljivom slikom sistemskih simptoma uključujući povišenu telesnu temperaturu, limfadenopatiju, edem lica, poremećaje 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 preosetljivosti (na primer povišena telesna temperatura, limfadenopatija) mogu biti prisutne čak i u slučaju da prisustvo osipa nije vidljivo. Ukoliko su navedeni simptomi i znaci prisutni, potrebno je odmah proceniti stanje pacijenta i prekinuti primenu leka Lamictal ukoliko nije moguće utvrditi alternativnu etiologiju.

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

Kliničko pogoršanje i rizik od suicida

Prijavljena je pojava suicidalnih ideacija i ponašanja kod pacijenata na terapiji AEL u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja AEL je takođe pokazala blago

povećanje rizika za nastanak suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam navedenog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanja rizika prilikom primene lamotrigina.

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

Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem može doći do pojave pogoršanja simptoma depresije i/ili suicidalnosti bez obzira da li primenjuju lekove za terapiju bipolarnog poremećaja, uključujući i lek Lamictal. 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 ideacije javljaju u značajnoj meri pre početka terapije, mogu se nalaziti pod povećanim rizikom za nastanak suicidalnih misli ili pokušaja suicida i potrebno je da tokom primene terapije stanje navedenih pacijenata bude pažljivo praćeno.

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

Hormonski kontraceptivi

Dejstva hormonskih kontraceptiva na efikasnost lamotrigina

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

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

Nije ispitana interakcija između drugih oralnih kontraceptiva ili 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 pokazala da prilikom primene lamotrigina i hormonskih kontraceptiva (kombinacija etiniloestradiol/levonorgestrel) u kombinaciji dolazi do blagog povećanja klirensa levonorgestrela i promene koncentracija FSH i LH u serumu (videti odeljak 4.5). Uticaj navedenih promena na ovulatomu 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 pojava probojnog krvarenja.

Dihidrofolat reduktaza

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

Bubrežna insuficijencija

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

Pacijenti koji uzimaju druge lekove koji sadrže lamotrigin

Lek Lamictal ne treba primenjivati kod pacijenata koji već uzimaju bilo koji lek koji sadrži lamotrigin bez prethodne konsultacije sa lekarom.

Razvoj dece

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

Mere opreza kod pacijenata obolelih od epilepsije

Kao i prilikom primene drugih AEL, iznenadna obustava primene leka Lamictal može izazvati ponovne (engl. *rebound*) epileptične napade. Potrebno je da se doza leka Lamictal postepeno smanjuje tokom perioda od dve nedelje, osim ukoliko je iznenadna obustava primene leka neophodna iz bezbednosnih razloga (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 epileptičnih napada. Kod pacijenata kod kojih se javlja više od jednog tipa epileptičnih napada, potrebno je proceniti uočenu korist od postignute kontrole jednog tipa epileptičnih napada u odnosu na uočeno pogoršanje epileptičnih napada drugog tipa.

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

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

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

Mere opreza kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

Deca i adolescenti uzrasta uzrasta ispod 18 godina

Terapija antidepresivima je povezana sa povećanim rizikom za pojavu suicidalnih misli i ponašanja kod dece i adolescenata sa velikim depresivnim poremećajem i 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. Stoga, lekovi koji indukuju ili inhibiraju glukuronidaciju mogu uticati na prividni klirens lamotrigina. Snažni ili umereni induktori izoenzima 3A4 citohroma P450 (CYP3A4), koji su poznati da indukuju UDP-glukuronil transferaze, mogu takođe pojačati metabolizam lamotrigina.

Oni lekovi za koje je dokazano da imaju klinički značajan uticaj na metabolizam lamotrigina, navedeni su u Tabeli 6. Posebne smernice za doziranje ovih lekova su prikazane u odeljku 4.2.

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	Okskarbazepin
	Karbamazepin	Felbamat
	Fenobarbital	Gabapentin
	Primidon	Levetiracetam
	Rifampicin	Pregabalin
	Lopinavir/ritonavir	Topiramata
	Kombinacija etinilestradiola /levonorgestrela**	Zonisamid
	Atazanavir/ritonavir*	Litijum
		Bupropion
		Olanzapin
		Aripiprazol
		Lakosamid
		Perampanel

* Za smernice 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).

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.

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, fenobarbital i primidon) koji indukuju enzime citohroma P450 takođe indukuju UDP-glukuronil transferaze, te stoga pojačavaju metabolizam lamotrigina. Potrebno je primeniti adekvatnu terapijsku šemu kod pacijenata kod kojih se primenjuje konkomitantna terapija sa fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i primidonom (videti odeljak 4.2).

Postoje izveštaji o događajima na nivou centralnog nervnog sistema koji uključuju vrtoglavicu, ataksiju, diplopiju, zamagljen vid i mučninu kod pacijenata koji su primenjivali karbamazepin nakon uvođenja lamotrigina u terapiju. Navedeni događaji se obično povlače nakon smanjenja doze karbamazepina. Uočena su slična dejstva tokom kliničkog ispitivanja primene lamotrigina i okskarbazepina kod zdravih odraslih dobrovoljaca, ali nije ispitano smanjenje doze.

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

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

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

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

Istovremena primena pregabalina (200 mg, 3 puta dnevno) nije uticala na koncentracije lamotrigina u plazmi u stanje ravnoteže (engl. *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 kod pacijenata obolelih od epilepsije, istovremena primena zonisamida (200 do 400 mg/dnevno) sa lamotriginom (150 do 500 mg/dnevno) tokom 35 dana, nije imala značajnog dejstva na farmakokinetiku lamotrigina.

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

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

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

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

U studiji kod zdravih odraslih dobrovoljaca, primena doze od 15 mg olanzapina je smanjila vrednosti PIK lamotrigina u proseku za 24%, odnosno vrednosti C_{max} lamotrigina u proseku za 20%. Uopšteno, 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 od 2 mg risperidona kod 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Nakon istovremene primene risperidona u dozi od 2 mg sa lamotriginom, 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je pojavu somnolencije u poređenju sa 1 od 20 kada je risperidon primenjen kao monoterapija i nijednim kada je lamotrigin bio primenjen kao monoterapija.

U okviru kliničkog ispitivanja 18 odraslih pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I, kod kojih je primenjen utvrđen terapijski režim doziranja lamotrigina (100 – 400 mg/dnevno), doze aripiprazola su povećane sa 10 mg/dnevno do ciljnih 30 mg/dnevno tokom perioda od 7 dana i nastavljeno je sa primenom leka jednom dnevno tokom narednih 7 dana. Uočeno je prosečno smanjenje od približno 10% vrednosti C_{max} i PIK lamotrigina. 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 kod 16 dobrovoljaca ženskog pola, doziranje sa 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 vrednosti PIK od 52% i vrednosti C_{max} od 39%. Koncentracije lamotrigina u serumu su se povećavale u toku nedelje terapijske pauze (engl. *pill-free week*), pri čemu su koncentracije pre primene doze na kraju nedelje terapijske pauze bile, u proseku, približno dvostruko veće od onih za vreme istovremene primene terapije (videti odeljak 4.4). Nije neophodno prilagođavanje prema preporučenoj smernici za povećanje doze lamotrigina isključivo na osnovu primene hormonskih kontraceptiva, ali će u najvećem broju slučajeva prilikom započinjanja ili prilikom prekida primene hormonskih kontraceptiva biti potrebno da se doza održavanja lamotrigina smanji ili poveća (videti odeljak 4.2).

Dejstvo lamotrigina na farmakokinetiku hormonskih kontraceptiva

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

Interakcije sa drugim lekovima

U kliničkom ispitivanju kod 10 dobrovoljaca muškog pola, rifampicin je doveo do povećanja klirensa lamotrigina i smanjenja poluvremena eliminacije lamotrigina usled indukcije hepatskih enzima odgovornih 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 kod zdravih dobrovoljaca, primena lopinavira/ritonavira približno je prepolovila koncentracije lamotrigina u plazmi, verovatno indukcijom glukuronidacije. Neophodno je da se kod pacijenata kod kojih se primenjuje konkomitantna terapija lopinavirom/ritonavirovom primenjuje odgovarajuća terapijska šema (videti odeljak 4.2).

U kliničkom ispitivanju kod zdravih odraslih dobrovoljaca, terapija atazanovirom/ritonavirovom (300 mg/100 mg) primenjena tokom perioda od 9 dana je smanjila vrednosti PIK u plazmi i C_{max} lamotrigina (pojedinačna doza od 100 mg) prosečno za 32%, odnosno za 6%. Kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija atazanovirom/ritonavirovom, neophodna je primena odgovarajućeg terapijskog režima (videti odeljak 4.2).

Podaci dobijeni procenom u uslovima *in vitro* ukazuju da je lamotrigin, ali ne i metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog transportera 2 (OCT 2), pri potencijalno klinički značajnim koncentracijama. Ovi podaci pokazuju da je lamotrigin inhibitor OCT 2, sa IC₅₀ vrednostima od 53,8 mikromola. Istovremena primena lamotrigina sa lekovima koji se izlučuju putem bubrega i supstrati su za OCT 2 (npr. metformin, gabapentin i vareniklin), može za posledicu imati povećanje koncentracije navedenih lekova u plazmi.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Opšti rizik povezan sa primenom antiepileptičkih lekova

Ženama u reproduktivnom periodu potrebno je pružiti 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 više AEL može biti udružena sa povećanim rizikom za nastanak kongenitalnih malformacija u odnosu na primenu monoterapije, u zavisnosti od pridruženih antiepileptika.

Rizik vezan za primenu lamotrigina

Trudnoća

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

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

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

Fiziološke promene za vreme trudnoće mogu uticati na koncentracije lamotrigina i/ili terapijsko dejstvo.

Postoje izveštaji o smanjenju koncentracije lamotrigina u plazmi tokom trudnoće sa potencijalnim rizikom za gubitak kontrole nad epileptičnim napadima. Nakon porođaja može doći do brzog povećanja koncentracije lamotrigina uz rizik za nastanak dozno-zavisnih neželjenih događaja.

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

Dojenje

Prijavljeno je da se lamotrigin izlučuje u majčino mleko u izrazito varijabilnim koncentracijama, rezultujući ukupnim koncentracijama lamotrigina kod odojčadi od približno 50% vrednosti od koncentracija kod majki. Stoga, kod pojedinih odojčadi, koncentracije lamotrigina u serumu 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 odojčadi. Ukoliko pacijentkinja odluči da doji dete tokom primene terapije lamotriginom, potrebno je pratiti pojavu mogućih neželjenih dejstava kod odojčeta.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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 vizuelno-motornu koordinaciju, pokrete očiju, stabilnost tela i subjektivna sedativna dejstva ne razlikuje od onih kod placeba. U kliničkim ispitivanjima primene lamotrigina prijavljena su neželjena dejstva neurološkog karaktera kao što su vrtoglavica i diplopija. Stoga je potrebno da pacijenti procene kako terapija lekom Lamictal utiče na njih 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.

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

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

Klase sistema organa	Neželjeni događaj	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	hematološki poremećaji ¹ uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu	veoma retko
	limfadenopatija ¹	nepoznato

Poremećaji imunskog sistema	sindrom preosetljivosti ² (uključujući simptome kao što su povišena telesna temperatura, limfadenopatija, edem lica, izmenjene vrednosti analiza krvi i poremećaj funkcije jetre, diseminovana intravaskularna koagulacija, multiorganska insuficijencija)	veoma retko
Psihijatrijski poremećaji	agresija, iritabilnost	često
	konfuzija, halucinacije, tikovi noćne more	veoma retko nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja ^{†§}	veoma često
	somnolencija ^{†§} , vrtoglavica ^{†§} , tremor [†] , insomnija [†] agitacija [§]	često
	ataksija [†]	povremeno
	nistagmus [†]	retko
	nemir, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti ³ , ekstrapiramidalna dejstva, horeoatetoza [†] , povećanje učestalosti epileptičnih napada	veoma retko
	aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)	retko
Poremećaji oka	diplopija [†] , zamagljen vid [†]	povremeno
	konjunktivitis	retko
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina [†] , povraćanje [†] , dijareja [†] , suvoća usta [§]	često
Hepatobilijarni poremećaji	insuficijencija jetre, disfunkcija jetre ⁴ , povećanje vrednosti rezultata funkcionalnih testova jetre	veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip na koži ^{5†§}	veoma često
	alopecija	povremeno
	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom [§]	retko
	toksična epidermalna nekroliza	veoma retko
	sindrom egzantema izazvan primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma (DRESS)	veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgijs [§]	često
	reakcije slične lupusu	veoma retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	malaksalost [†] , bol [§] , bol u leđima [§]	često

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

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

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

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

⁵ U okviru kliničkih ispitivanja kod odraslih osoba, osip na koži se javljao kod najviše 8-12% pacijenata koji su primenjivali lamotigrin i kod 5-6% pacijenata koji su dobijali placebo. Pojava osipa na koži dovela je do prekida primene terapije lamotigrinom kod 2% pacijenata. 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 osipa na koži 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 lamotigrinom, kod pojedinih pacijenata javili su se ožiljci ireverzibilne prirode, a postoje i retki izveštaji o udruženim smrtnim ishodima (videti odeljak 4.4).

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

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

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

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Zabeleženi su slučajevi akutne ingestije doza koje 10 - 20 puta prevazilaze maksimalne terapijske doze, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Predoziranje je za posledicu imalo pojavu simptoma koji uključuju nistagmus, ataksiju, poremećaj svesti, *grand mal* konvulzije i komu. Kod pacijenata kod kojih je došlo do predoziranja takođe je zabeleženo produženje QRS kompleksa (kašnjenje intraventrikularnog sprovođenja). Produženje QRS kompleksa u trajanju dužem od 100 milisekundi može biti udruženo sa teškim oblikom toksičnosti.

Terapija

U slučaju predoziranja, neophodno je hospitalizovati pacijenta i primeniti adekvatnu suportivnu terapiju. Ukoliko je indikovano, potrebno je primeniti terapiju u cilju smanjenja resorpcije (aktivni ugalj). Potrebno je da dalja terapija bude klinički indikovana. Ne postoji iskustvo u terapijskoj primeni hemodijalize u slučaju predoziranja. Kod šest dobrovoljaca sa bubrežnom insuficijencijom 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 membrani neurona. On inhibira održavanje repetitivnih pražnjenja neurona i inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitera koja ima ključnu ulogu u generisanju epileptičnih napada). Navedena dejstva verovatno doprinose antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

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

Farmakodinamska dejstva

U ispitivanjima koncipiranim za procenu dejstva lekova na centralni nervni sistem, rezultati dobijeni primenom lamotrigina u dozi od 240 mg kod zdravih 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, povećanja nestabilnosti tela i dovela do pojave subjektivnih sedativnih dejstava.

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

Klinička efikasnost i bezbednost primene lamotrigina kod dece uzrasta od mesec dana do 24 meseca

U okviru malog dvostruko-slepeg placebo-kontrolisanog kliničkog ispitivanja prekida primene lamotrigina iz terapije, ispitivana je efikasnost i bezbednost primene adjuvantne terapije parcijalnih epileptičnih napada kod pacijenata uzrasta od mesec dana do 24. meseca života. Kod 177 ispitanika započeto je sa primenom terapije prema šemi titracije doze slične šemi namenjenoj za primenu kod dece uzrasta od 2 do 12 godina. Najniža dostupna jačina lamotrigina su tablete od 2 mg, stoga je u pojedinim slučajevima standardna šema doziranja bila prilagođena tokom faze titracije doze (na primer, primenom tablete od 2 mg svakog drugog dana kada je izračunata doza bila manja od 2 mg). Koncentracije lamotrigina u serumu su bile merene na kraju 2. nedelje terapije nakon titracije i ukoliko su koncentracije prevazilazile vrednost od 0,41 mikrograma/mL, očekivanu koncentraciju kod odraslih osoba u navedenom terapijskom trenutku, doza je bila smanjena ili nije povećavana. Kod pojedinih pacijenata na kraju druge nedelje bilo je nepohodno smanjenje doze i do 90%. 38 ispitanika koji su odgovorili na terapiju (> 40% smanjena učestalost epileptičnih napada), bili su randomizovani na placebo terapijsku grupu ili u grupu u kojoj je nastavljeno sa primenom lamotrigina. Udeo ispitanika sa terapijskim neuspehom iznosio je 84% (16/19 ispitanika) u placebo grupi i 58% (11/19 ispitanika) u grupi u kojoj je primenjen lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%; CI 95%-2,6% < 50,2%; p=0,07.

Ukupno 256 ispitanika uzrasta između mesec dana i 24 meseca života bilo je izloženo dejstvu lamotrigina u rasponu 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 epileptičnih napada ($\geq 50\%$) češće prijavljivano kod dece mlađe od 2 godine (26%) u poređenju sa grupom starije dece (14%).

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

Nema podataka o primeni monoterapije kod epileptičnih napada povezanih 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 maskirano, placebo i litijum-kontrolisano randomizovano ispitivanje primene fiksne doze u dugotrajnoj 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 epizodu velike depresije. Nakon stabilizacije stanja primenom monoterapije lamotriginom ili adjuvantne terapije, pacijenti su randomizovani u jednu od pet terapijskih

grupa: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dnevno), litijum (koncentracije u serumu u rasponu od 0,8 do 1,1 mmol/L) ili u placebo terapijsku grupu, tokom perioda od najviše 76 nedelja (18 meseci). Primarni parametar praćenja bio je određivanje "vremena do primene intervencije u terapiji epizode promene raspoloženja" (engl. *Time to Intervention for a Mood Episode, TIME*), 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

Procenat pacijenata kod kojih nije bilo simptoma oboljenja 76. nedelje terapije						
	Studija SCAB2003 Bipolarni poremećaj tip I			Studija SCAB2006 Bipolarni poremećaj tip I		
Kriterijum za uključnje	Epizoda velike depresije			Epizoda velike manije		
	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 analiza vremena do pojave prve depresivne epizode i vremena do pojave prve manične/hipomanične ili manično-depresivne epizode, vreme do pojave prve depresivne epizode je bilo značajno duže kod pacijenata koji su dobijali lamotrigin u odnosu na pacijente koji su dobijali 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 bipolarnosti ušlo u remisiju ili se popravilo prilikom primene lamotrigina u kombinaciji sa istovremeno primenjenim antipsihoticima ili ostalim stabilizatorima raspoloženja, ispitivani su u multicentričnoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj, randomizovanoj kliničkoj studiji obustave terapije sa paralelnim grupama. Rezultati analize primarne efikasnosti (vreme do pojave bipolarnog događaja, engl. *time to occurrence of a bipolar event*, TOBE) nisu statistički značajni ($p=0,0717$), pa stoga efikasnost nije dokazana. Dodatno, rezultati ispitivanja bezbednosti su pokazali povećano prijavljivanje samoubilačkog ponašanja kod pacijenata na terapiji lamotriginom: 5% (4 pacijenta) u grupi koja je dobijala lamotrigin u poređenju sa 0 u grupi koja je dobijala placebo (videti odeljak 4.2).

Klinička ispitivanja dejstva lamotrigina na sprovodljivost srca

U okviru kliničkog ispitivanja kod zdravih odraslih dobrovoljaca, ispitano je dejstvo primene ponovljenih doza lamotrigina (do 400 mg/dnevno) na sprovodljivost srca, primenom 12-kanalnog EKG-a. Nije bilo klinički značajnog dejstva lamotrigina na QT interval u poređenju sa placebom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

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

Volumen 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 mala verovatnoća za pojavu interakcija između lamotrigina i lekova koji se metabolišu pomoću enzima citohrom P450.

Eliminacija

Vrednost prividnog plazma klirensa kod zdravih ispitanika iznosi približno 30 mL/min. Klirens lamotrigina je primarno metabolički sa posledičnom eliminacijom glukuronid-konjugovanih metabolita putem urina. Manje od 10% se izlučuje u nepromenjenom obliku putem urina. Samo približno 2% metabolita lamotrigina se izlučuje putem fecesa. Klirens i poluvreme eliminacije ne zavise od primenjene doze. Procenjeno je da

prividno poluvreme eliminacije iz plazme kod zdravih ispitanika iznosi približno 33 sata (raspon od 14 do 103 sata). U kliničkom ispitivanju kod ispitanika sa *Gilbert* sindromom, srednja vrednost prividnog klirensa je bila smanjena za 32% u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom, ali su se vrednosti nalazile u granicama raspona karakterističnim za opštu populaciju.

Na poluvreme eliminacije lamotrigina značajno utiče istovremena primena drugih lekova. Srednje poluvreme eliminacije se smanjuje do približno 14 sati prilikom istovremene primene sa induktorima glukuronidacije kao što su karbamazepin i fenitoin i povećava se do srednje vrednosti od približno 70 sati prilikom istovremene primene isključivo sa valproatom (videti odeljak 4.2).

Linearnost

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

Posebne populacije pacijenata

Deca

Klirens prilagođen telesnoj masi je veći kod dece nego kod odraslih osoba, sa većim vrednostim kod dece mlađe od 5 godina. Poluvreme eliminacije lamotrigina je uopšteno kraći kod dece nego kod odraslih osoba, sa srednjom vrednošću od približno 7 sati prilikom istovremene primene sa lekovima koji indukuju enzime, kao što su karbamazepin i fenitoin, uz povećanje do srednjih vrednosti od 45 do 50 sati prilikom istovremene primene isključivo sa valproatom (videti odeljak 4.2).

Odojčad uzrasta od 2 do 26 meseci

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

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Pojedinačna doza od 100 mg lamotrigina bila je primenjena kod dvanaest dobrovoljaca sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i dodatnih šest osoba koje su se podvrgavale hemodijalizi. Srednje vrednosti klirensa iznosile su 0,42 mL/min/kg (hronična bubrežna insuficijencija), 0,33 mL/min/kg (između hemodijaliza) i 1,57 mL/min/kg (tokom hemodijalize) u poređenju sa 0,58 mL/min/kg kod zdravih dobrovoljaca. Srednje vrednosti poluvremena eliminacije iz plazme iznosilo je 42,9 sati (hronična bubrežna

insuficijencija), 57,4 sata (između hemodijaliza) i 13,0 sati (tokom hemodijaliza), u poređenju sa 26,2 sati kod zdravih dobrovoljaca. U proseku, približno 20% (raspon od 5,6 do 35,1) od količine lamotrigina prisutnog u organizmu bio je eliminisan tokom četvoročasovne hemodijalize. Nephodno je da za ovu populaciju pacijenata vrednosti inicijalnih doza lamotrigina budu zasnovane na konkomitantnoj terapiji kod pacijenta; kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega može biti efektivna primena smanjenih doza održavanja (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

U okviru kliničkih ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodarima i kunićima nije uočeno postojanje teratogenih dejstava, ali je uočeno smanjenje fetalne mase i poremećaj skeletne osifikacije, pri izlaganju koncentracijama manjim ili sličnim očekivanom izlaganju pri kliničkoj primeni leka. Obzirom na to da izlaganje većim koncentracijama ne može biti ispitano kod životinja usled izražene maternalne toksičnosti, nije utvrđeno da se teratogeni potencijal lamotrigina javlja prilikom izloženosti vrednostima većim 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 približno dvostruko većem od terapijske izloženosti kod odraslih ljudi, u okviru *Biel maze* testa, uočeno je dejstvo na proces učenja, neznatno odlaganje balanoprepucijalne separacije i prohodnosti vagine, kao i smanjenje postnatalne telesne mase.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Kalcijum-karbonat;
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;

Aluminijum-magnezijum-silikat;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Povidon K30;
Saharin-natrijum;
Aroma crne ribizle;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Dve godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.
Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od prolietilena visoke gustine (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem za decu.
Pakovanje sadrži 30 tableta.

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

515-01-04912-17-001

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

06.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.