SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

▲ LAMAL

25 mg

50 mg

100 mg

200 mg

tableta

*lamotrigine*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Lamal 25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg lamotrigina.

Lamal 50 mg tablete

Jedna tableta sadrži 50 mg lamotrigina.

Lamal 100 mg tablete

Jedna tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

Lamal 200 mg tablete

Jedna tableta sadrži 200 mg lamotrigina.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

\* tableta.

Lamal 25 mg

Bijele, okrugle bikonveksne tablete.

Lamal 50 mg; 100 mg; 200 mg tablete

Bijele, okrugle bikonveksne tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

**Epilepsija**

*Odrasli i adolescenti koji imaju 13 godina i više*

* Dodatna ili monoterapija u liječenju parcijalnih napada ili generalizovanih napada, uključujući i tonično-kloničnih konvulzija.
* Napade udružene sa Lenoks–Gastautovim sindromom. Lijek Lamal se daje kao dodatnu terapiju ali može biti i inicijalni antiepileptički lijek (AED) u početku terapije Lenoks–Gastautovog sindroma.

*Djeca i adolescenti od dvije do 12 godina starosti*

* Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napada ili generalizovanih napada, uključujući i tonično-kloničnih konvulzija, te tonično-kloničnih konvulzija koje su udružene sa Lenoks–Gastautovim sindromom.
* Monoterapija tipičnih takozvanih apsans napada.

**Bipolarni poremećaji**

*Odrasli (od 18 godina i više)*

* Prevencija depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajima tipa I koji predominantno imaju depresivne epizode (pogledati dio 5.1.)

Lijek Lamal nije indikovan za akutnu terapiju manične ili depresivne epizode.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Lamal tablete treba progutati cijele, a ne treba ih žvakati ili lomiti.

Ako izračunata doza lamotrigina (na primjer, za liječenje djece s epilepsijom ili pacijenata s oštećenjem funkcije jetre) ne odgovara cijelim tabletama, doza koja se primjenjuje treba biti jednaka nižem broju cijelih tableta.

**Ponovno uvođenje lijeka Lamal**

Ljekar treba procijeniti potrebu za postupnim povećanjem doze do doze održavanja prilikom ponovnog uvođenja lijeka Lamal kod pacijenata koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli upotrebu lijeka Lamal, jer je rizik od pojave ozbiljnih osipa povezan sa visokim početnim dozama i prekoračenjem preporučene doze povećavanja lamotrigina (pogledati dio 4.4). Što je veći vremenski razmak od prethodne doze, to je potreban veći oprez pri povećanju doze do doze održavanja. Kada je vremenski razmak od prestanka primanja lamotrigina duži od pet poluživota (pogledati dio 5.2), Lamal generalno treba povećavati do doze održavanja prema odgovarajućem rasporedu.

Ne preporučuje se ponovno uvođenje lijeka Lamal kod pacijenata koji su liječenje prekinuli zbog osipa povezanog sa prethodnim liječenjem lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno nadmašuje rizik.

**Epilepsija**

Preporučeno povećanje doze i doze održavanja za odrasle i adolescente starije od 13 godina prikazano je u tabeli 1, a za djecu od dvije godine do 12 godina u tabeli 2, koje se nalaze u nastavku teksta. Zbog opasnosti od osipa, početna doza, a naknadno i povišenje doze ne smije se prekoračiti (pogledati dio 4.4).

Kada se prekine s istovremenom primjenom AED ili kada se terapiji lamotrigina dodaju drugi AED ili ostali lijekovi, treba uzeti u obzir kakav bi efekat mogli imati na farmakokinetiku lamotrigina (pogledati dio 4.5).

*Tabela 1: Odrasli i adolescenati koja imaju više od 13 godina – preporuka za režim doziranja kod epilepsije*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Terapija  | Sedmice 1 + 2 | Sedmice 3 + 4 | Uobičajena doza održavanja |
| **Monoterapija:** | 25 mg/dan(jedanput dnevno) | 50 mg/dan(jedanput dnevno) | 100 mg/dan do 200 mg/dan (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 50 mg do 100 mg svakih jednu do dvije sedmice do postizanja optimalnog odgovora. 500 mg/dan bilo je potrebno nekim pacijentima da bi se postigao željeni odgovor. |
| **Dopunska terapija SA valproatom** (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti sa valproatom bez obzira na druge istovremeno primijenjene ljekovite proizvode. | 12,5 mg/dan(primijenjen 25 mg svaki drugi dan) | 25 mg/dan(jednom dnevno) | 100 mg/dan do 200 mg/dan (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 25 mg do 50 mg svakih jednu do dvije sedmice do postizanje optimalnog odgovora.  |
| **Dopunska terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti bez valproata ali sa:fenitoinom,karbamazepinom,fenobarbitonom,primidonom,rifampicinom,lopinavirom/ritonavirom. | 50 mg/dan(jednom dnevno) | 100 mg/dan(dvije podijeljene doze) | 200 mg/dan do 400 mg/dan(dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 100 mg svakih jednu do dvije sedmice do postizanjа optimalnog odgovora. 700 mg/dan je bilo potrebno nekim pacijentima da bi se postigao željeni odgovor. |
| **Dopunska terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristi sa drugim lijekovima koji ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina značajno. | 25 mg/dan(jednom dnevno) | 50 mg/dan(jednom dnevno) | 100 mg/dan do 200 mg/dan (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 50 mg do 100 mg svakih jednu do dvije sedmice do postizanja optimalnog odgovora.  |
| Kod pacijenata koji su uzimali lijekove kojima farmakokinetička interakcija sa lamotriginom trenutno nije poznata (pogledati dio 4.5), treba koristiti režim liječenja kao što je preporučeno za lamotrigin s istovremenom primjenom valproata. |

*Tabela 2: Djeca i adolescenti od dvije godine do 12 godina– preporuka za režim doziranja kod epilepsije (ukupna dnevna doza mg/kg tjelesne težine/dan)\*\**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Terapija  | Sedmice 1 + 2 | Sedmice 3 + 4 | Uobičajena doza održavanja |
| **Monoterapija tipičnih absens napada:** | 0,3 mg/kg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 0,6 mg/kg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 1 mg/kg/dan do 15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 0,6 mg/kg/dan svakih jedne do dvije sedmice do postizanja optimalnog odgovora, sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan. |
| **Dopunska terapija SA valproatom** (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti sa valproatom bez obzira na druge istovremeno primijenjene ljekovite proizvode. | 0,15 mg/kg/dan\*(jednom dnevno) | 0,3 mg/kg/dan(jednom dnevno) | 1 mg/kg/dan do 5 mg/kg/dan (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 0,3 mg/kg svakih jednu do dvije sedmice do postizanja optimalnog odgovora, sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan. |
| **Dopunska terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti bez valproata ali sa:fenitoinom,karbamazepinom,fenobarbitonom,primidonom,rifampicinom,lopinavirom/ritonavirom. | 0,6 mg/kg /dan(dvije podijeljene doze) | 1,2 mg/kg/dan(dvije podijeljene doze) | 5 mg/kg/dan do 15 mg/kg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 1,2 mg/kg svakih jednu do dvije sedmice do postizanja optimalnog odgovora. sa maksimalnom dozom održavanja od 400 mg/dan. |
| **Dopunska terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristi sa drugim lijekovima koji ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina značajno. | 0,3 mg/kg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 0,6 mg/kg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 1 mg/kg/dan do 10 mg/kg/dan (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povećati za najviše 0,6 mg/kg svakih jednu do dvije sedmice do postizanja optimalnog odgovora, sa maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan. |
| Kod pacijenata koji su uzimali lijekove kojima farmakokinetička interakcija sa lamotriginom trenutno nije poznata (pogledati dio 4.5), treba koristiti režim liječenja kao što je preporučeno za lamotrigin s istovremenom primjenom valproata. |

\*\* Ako se izračunata doza lamotrigina ne može postići korišćenjem cijele tablete, doza se treba zaokružiti na najbližu cijelu tabletu.

Da bi se obezbijedilo održavanje terapijske doze, mora se pratiti tjelesna težina djeteta i prilagoditi dozа ako se tjelesna težina promijeni. Vrlo je vjerojatno da će pacijenti uzrasta od dvije do šest godina zahtijevati održavanje doze na višoj granici preporučenog raspona doze.

Ako se postigne kontrola epilepsije sa dopunskom terapijom, istovremeno primjenjeni AED se mogu prekinuti, a pacijenti mogu produžiti sa primjenom monoterapije lijekom Lamal.

*Djeca mlađa od dvije godine*

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lamotrigina kao dopunskog liječenja parcijalnih napada kod djece uzrasta od mjesec dana do dvije godine (pogledati dio 4.4). Nema podataka o primjeni kod djece mlađe od mjesec dana. Stoga se primjena lijeka Lamal ne preporučuje kod djece mlađe od dvije godine. Ako je ipak tretman klinički opravdan, pogledati dijelove 4.4, 5.1 i 5.2.

**Bipolarni poremećaj**

Preporučeno povećavanje doze i doze održavanja za odrasle starije od 18 godina, nalazi se u tabelama u nastavku. Prelazni režim uključuje povećanje doze lamotrigina do stabilizacijske doze održavanja kroz šest sedmica (tabela 3), nakon čega se drugi psihotropni lijekovi i/ili AED mogu se prekinuti, ako je klinički indikovano (tabela 4).

Prilagođavanje doze nakon uvođenja ostalih psihotropnih lijekova i/ili antiepileptika takođe je prikazano u nastavku (tabela 5).

Zbog rizika od osipa, početna doza kao i naknadne doze, ne bi trebalo da nadmaše povećanje stabilne doze održavanja (pogledati dio 4.4).

*Tabela 3: Odrasli stariji od 18 godina – preporučeni način povećanja doze do ukupne dnevne stabilizacijske doze održavanja u liječenju bipolarnog poremećaja*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Terapija | Sedmice 1 + 2 | Sedmice 3 + 4 | Sedmice 5 | Ciljna doza održavanja (sedmica 6)\* |
| **Monoterapija sa lamotriginom ILI dopunskom terapijom BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristi sa drugim lijekovima koji ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina značajno. | 25 mg/dan(jedanput dnevno) | 50 mg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 100 mg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 200 mg/dan – uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog odgovora (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze).Doze u opsegu 100 mg/dan do 400mg/dan primijenjene su u kliničkim ispitivanjima. |
| **Dopunska terapija SA valproatom** (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti sa valproatom bez obzira na druge istovremeno primijenjene ljekovite proizvode. | 12,5 mg/dan(primijenjen 25 mg svaki drugi dan) | 25 mg/dan(jednom dnevno) | 50 mg/dan(jednom dnevno ili dvije podijeljene doze) | 100 mg/dan – uobičajena ciljna doza za postizanje optimalnog odgovora (jednom dnevno ili dvije podijeljene doze. Maksimalna doza 200 mg/danmože se primijeniti u zavisnosti od kliničkog odgovora. |
| **Dopunska terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti bez valproata ali sa:fenitoinomkarbamazepinomfenobarbitonomprimidonomrifampicinomlopinavirom/ritonavirom | 50 mg/dan(jednom dnevno) | 100 mg/dan(dvije podijeljene doze) | 200 mg/dan(dvije podijeljene doze) | 300 mg/dan u šestoj sedmici, popotrebi povećati do uobičajene ciljne doze 400 mg/dan usedmoj sedmici, do postizanje optimalnog odgovora (dvije podijeljene doze).  |
| Kod pacijenata koji su uzimali lijekove kojima farmakokinetička interakcija sa lamotriginom trenutno nije poznata (pogledati dio 4.5), treba koristiti režim liječenja kao što je preporučeno za lamotrigin sa istovremenom primjenom valproata. |

\* ciljna doza održavanja promijeniće se u zavisnosti od kliničkog odgovora.

*Tabela 4: Odrasli stariji od 18 godina – ukupna dnevna stabilna doza održavanja nakon prekida primjene drugih lijekova u terapiji bipolarnog poremećaja*

Nakon postizanja ciljne stabilne doze održavanja, primjena drugih lijekova može biti prekinuta kao što je prikazano u nastavku.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Terapija | Aktuelna doza održavanja lamotrigina (prije prekida drugih lijekova) | Prva sedmica (početak prekida drugih lijekova) | Druga sedmica | Treća sedmica pa nadalje\* |
| **Prekid uzimanja valproata** (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – pogledati dio 4.5), zavisno od prvobitne doze lamotrigina: |
| Kada je valproat prekinut, duplirati stabilnu dozu ne prelazeći povećanje više od 100 mg/sedmično | 100 mg/dan | 200 mg/dan | Održavanje ove doze (200 mg/dan)(dvije podijeljene doze) |
| 200 mg/dan | 300 mg/dan | 400 mg/dan | Održavanje ove doze (400 mg/dan) |
| **Prekid uzimanja induktora glukuronidacije lamotrigina** (pogledati dio 4.5), zavisno od prvobitne doze lamotrigina: |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti kada se prekine uzimanje sljedećih lijekova:fenitoinom,karbamazepinom,fenobarbitonom,primidonom,rifampicinom,lopinavirom/ritonavirom. | 400 mg/dan | 400 mg/dan | 300 mg/dan | 200 mg/dan |
| 300 mg/dan | 300 mg/dan | 225 mg/dan | 150 mg/dan |
| 200 mg/dan | 200 mg/dan | 150 mg/dan | 100 mg/dan |
| **Prekid uzimanja lijekova koji NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina** **značajno** (pogledati dio 4.5):  |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti kada se prekine primjena drugih lijekova koji ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina značajno | Održavati ciljanu dozu postignutu tokom povećanja doze (200 mg/dan; dvije podijeljene doze) (doza u rasponu od 100 mg/dan do 400 mg/dan). |
| Kod pacijenata koji su uzimali lijekove kojima farmakokinetička interakcija sa lamotriginom trenutno nije poznata (pogledati dio 4.5), režim liječenja koji se preporučuje za lamotrigin je da se na početku održava aktuelna doza i u toku liječenja da se doza lamotrigina prilagodi prema kliničkom odgovoru. |

\* po potrebi se doza može povećati do 400 mg/dan.

*Tabela 5: Odrasli stariji od 18 godina – prilagođavanje dnevne doze lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova u terapiji bipolarnog poremećaja*

Ne postoji kliničko iskustvo prilagođavanja dnevne doze lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova u terapiji bipolarnog poremećaja. Međutim, na osnovu studije interakcije sa drugim lijekovima, mogu se dati sljedeće preporuke:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Terapija | Aktuelna doza održavanja lamotrigina (prije dodavanja drugih lijekova) | Prva sedmica (početak dodavanja drugih lijekova) | Druga sedmica | Treća sedmica pa nadalje |
| **Dodavanje valproata** (inhibitor glukuronidacije lamotrigina – pogledati dio 4.5), zavisno od prvobitne doze lamotrigina: |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti kada se dodaje valproat nezavisno od drugih lijekova koji se primjenjuju istovremeno. | 200 mg/dan | 100 mg/dan | Održavanje ove doze (100 mg/dan) |
| 300 mg/dan | 150 mg/dan | Održavanje ove doze (150 mg/dan) |
| 400 mg/dan | 200 mg/dan | Održavanje ove doze (200 mg/dan) |
| **Dodavanje induktora glukuronidacije lamotrigina kod pacijenata koji NE uzimaju valproate** (pogledati dio 4.5), zavisno od izvorne doze lamotrigina: |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti kada se dodaju sljedeći lijekovi ali bez valproata:fenitoinom,karbamazepinom,fenobarbitonom,primidonom,rifampicinom,lopinavirom/ritonavirom. | 200 mg/dan | 200 mg/dan | 300 mg/dan | 400 mg/dan |
| 150 mg/dan | 150 mg/dan | 225 mg/dan | 300 mg/dan |
| 100 mg/dan | 100 mg/dan | 150 mg/dan | 200 mg/dan |
| **Dodavanje lijekova koji značajno NE inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina** (pogledati dio 4.5): |
| Ovaj režim doziranja treba koristiti kada se dodaju drugi lijekovi koji ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina značajno.  | Održavati ciljanu dozu postignutu postupnim povećanjem doze (200 mg/dan; doza u rasponu od 100 mg/dan do 400 mg/dan). |
| Kod pacijenata koji su uzimali lijekove kojima farmakokinetička interakcija sa lamotriginom trenutno nije poznata (pogledati dio 4.5), treba koristiti terapiju kao što je preporučeno za lamotrigin sa istovremenom primjenom valproata. |

*Prekid terapije lamotriginom kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem*

U kliničkim ispitivanjima nije bilo povećanja učestalosti, ozbiljnosti i vrsta neželjenih dejstava nakon naglog prestanka terapije lamotriginom u odnosu na placebo. Dakle, pacijenti mogu prekinuti terapiju lamotriginom bez postepenog smanjenja doze.

**Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina**

Lamotrigin se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina obzirom da randomizovana studija obustave lijeka nije pokazala značajnu efikasnost a pokazala je učestalo prijavljivanje pokušaja samoubistva (pogledati dijelove 4.4 i 5.1).

**Opšte preporuke za doziranje lamotrigina kod posebnih grupa pacijenata**

*Žene koje primaju hormonske kontraceptive*

Upotreba kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) povećava klirens lamotrigina za otprilike dva puta, što dovodi do smanjenja nivoa lamotrigina. Nakon titracije, veća doza održavanja lamotrigina (duplo veća) može biti potrebna da bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. Tokom sedmice bez primjene hormonske terapije, uočeno je povećanje u koncentraciji lamotrigina za dva puta. Dozno-zavisna neželjena djelovanja se ne mogu isključiti. Zbog toga, treba razmisliti o primjeni kontracepcije bez slobodne sedmice bez hormonalne tablete, kao terapiji prvog izbora (na primjer, kontinuirana hormonska kontracepcija ili nehormonske metode, pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

*Započinjanje hormonske kontracepcije kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina, a NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina*

Doza održavanja lamotrigina u većini slučajeva treba biti povećana za čak dva puta (pogledati dijelove 4.4 i 4.5). Preporučuje se da se od momenta kada je započeta hormonska kontracepija, doza lamotrigina povećava za 50 mg/dan do 100 mg/dan svake sedmice, prema individualnom kliničkom odgovoru. Povećanje doze ne smije biti veće od ove preporuke, osim ako klinički odgovor ne zahtijeva veće povećanje. Potrebno je uzeti u obzir mjerenje serumskih koncentracija lamotrigina prije i poslije početka hormonske kontracepcije, kao potvrdu da se osnovna koncentracija lamotrigina održava. Ako je potrebno, dozu treba prilagoditi. Kod žena koje uzimaju hormonske kontraceptive koji uključuju jednu sedmicu neaktivnog liječenja (sedmica bez pilule), potrebno je pratiti serumske koncentracije lamotrigina tokom treće sedmice aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan ciklusa. Zbog toga, treba razmisliti o primjeni kontracepcije bez slobodne sedmice bez hormonalne tablete, kao terapiji prvog izbora (na primjer, kontinuirana hormonska kontracepcija ili nehormonske metode, pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

*Zaustavljanje primjene hormonskih kontraceptiva kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina ali NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina*

Doza održavanja lamotrigina u većini slučajeva treba biti smanjena za čak 50% (pogledati dijelove 4.4 i 4.5). Preporučuje se postepeno smanjivati ​​dnevnu dozu lamotrigina za 50 mg do 100 mg svake sedmice (po stopi od najviše 25% ukupne dnevne doze sedmično) tokom perioda od tri sedmice, osim ako klinički odgovor ne upućuje na neki drugi način. Potrebno je uzeti u obzir mjerenje serumskih koncentracija lamotrigina prije i poslije početka hormonske kontracepcije, kao potvrdu da se osnovna koncentracija lamotrigina održava. Kod žena koje žele da zaustave uzimanje hormonskih kontraceptiva koji uključuju jednu sedmicu neaktivnog liječenja (sedmica bez pilule), potrebno je pratiti serumske koncentracije lamotrigina tokom treće sedmice aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan ciklusa. Uzorci za procjenu nivoa lamotrigina poslije trajnog zaustavljanja kontracepcijske tablete ne bi trebalo da se uzimaju tokom prve sedmice nakon zaustavljanja tableta.

*Započinjanje primjene lamotrigina kod pacijenata koji već uzimaju hormonske kontraceptive*

Povećanje doza treba biti prema preporukama normalne doze opisane u tabelama.

*Započinjanje i zaustavljanje primjene hormonskih kontraceptiva kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i UZIMAJU i induktore glukuronidacije lamotrigina*

Prilagođavanje na preporučenu dozu održavanja lamotrigina može biti nepotrebno.

*Istovremena upotreba sa atazanavirom/ritonavirom*

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povećanja doze lamotrigina kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji sa atazanavirom/ritonavirom.

Kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina ali ne uzimaju induktore glukuronidacije, može biti potrebno da se doza lamotrigina poveća ako se započinje primjena atazanavir/ritonavir, odnosno smanjuje ako se primjena atazanavir/ritonavir zaustavlja. Potrebno je pratiti koncentracije lamotrigina u plazmi prije i tokom dvije sedmice nakon započinjanja ili zaustavljanja primjene atazanavira/ritonavira, da bi se ustanovilo da li je potrebno prilagođavanje doze lamotrigina (pogledati dio 4.5).

*Istovremena upotreba sa lopinavirom/ritonavirom*

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povećanja lamotrigina kada se lamotrigin dodaje postojećoj terapiji sa lopinavirom/ritonavirom.

Kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina ali ne uzimaju induktore glukuronidacije, može biti potrebno da se doza lamotrigina poveća ako se započinje primjena lopinavir/ritonavir, odnosno smanjuje ako se lopinavir/ritonavir zaustavlja. Potrebno je pratiti koncentracije lamotrigina u plazmi prije i tokom dvije sedmice nakon započinjanja ili zaustavljanja primjene lopinavir/ritonavir, da bi se ustanovilo da li je potrebno prilagođavanje doze lamotrigina (pogledati dio 4.5).

*Stariji pacijenti (koji imaju više od 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavanje doze za starije pacijenata. Farmakokinetika lamotrigina kod ove grupe pacijenata ne razlikuje se značajno od one kod mlađih (pogledati dio 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Potreban je oprez pri primjeni lamotrigina kod pacijenata sa zatajenjem bubrega. Za pacijente u terminalnoj fazi zatajenja bubrega, početne doze lamotrigina treba odrediti zavisno od ostalih medicinskih proizvoda koje prima pacijenat. Smanjene doze održavanja mogu biti efikasne kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega (pogledati dio 4.4. i 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*

Inicijalno, povećavanje i održavanje doze generalno treba smanjiti za oko 50% kod pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stepen B), a za 75% kod pacijenata sa teškim (Child-Pugh stepen C) oštećenje funkcije jetre. Povećanje i održavanje doze treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru (pogledati dio 5.2).

**Način upotrebe**

Oralna upotreba.

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na lamotrigin ili druge sastojke lijeka (pogledati dio 6.1).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

*Kožni osip*

Zabilježene su neželjene reakcije na koži, koje su se dogodile u prvih osam sedmica nakon početka liječenja lamotriginom. Većina osipa su blagi i ograničeni, ali takođe je zabilježen ozbiljni osip koji zahtijeva hospitalizaciju i prekid lamotrigina. To uključuje potencijalno životno ugrožavajuće osipe, kao što su Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); poznat i kao sindrom preosjetljivosti (pogledati dio 4.8).

Kod odraslih, uključenih u ispitivanja, koji su koristili trenutne preporuke za doziranje lamotrigina, učestalost ozbiljnih kožnih osipa je bila oko jedan na 500 pacijenata sa epilepsijom. Otprilike polovica od tih slučajeva prijavljena je kao Stevens–Johnnsonov sindrom (jedan na 1.000). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, učestalost ozbiljnih osipa je oko jedan na 1.000.

Rizik od pojave ozbiljnih kožnih osipa kod djece je veći nego kod odraslih. Dostupni podaci iz brojnih istraživanja ukazuju na pojavu od osipa povezanu sa bolničkim liječenjem kod djece sa epilepsijom, i to od jedan na 300 do jedan na 100.

Kod djece, početna pojava osipa može se zamijeniti sa infekcijom, pa bi ljekari trebalo da razmotre mogućnost reakcija na liječenje lamotriginom kod djece koja razviju simptome osipa i groznice u prvih osam sedmica terapije.

Dodatno, ukupni rizik od pojave osipa snažno je povezan sa:

- visokim početnim dozama lamotrigina i prekoračenjem preporučene doze održavanja terapije lamotriginom (pogledati dio 4.2),

- istovremenom primjenom valproata (pogledati dio 4.2).

Oprez je takođe potreban za liječenje pacijenata sa anamnezom alergija ili osipa na druge antiepileptike jer je učestalost lakših osipa nakon liječenja lamotriginom bila oko tri puta veća kod tih pacijenata u odnosu na one bez takve anamneze.

Svi pacijenti (odrasli i djeca) koji razvijaju osip treba odmah da budu procjenjeni i primjena lamotrigina se treba prekinuti odmah, osim u slučaju kada osip očito nije povezan sa liječenjem lamotriginom. Ne preporučuje se ponovna primjena lamotrigina kod pacijenata koji su prestali da ga uzimaju zbog osipa povezanog sa prethodnim liječenjem lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno nadmašuje rizik. Ako je pacijent razvio Stevens–Johnsonov sindrom, DRESS ili toksičnu epidermalnu nekrolizu s upotrebom lamotrigina, liječenje lamotriginom se ne smije ponovo uvoditi.

Osip je takođe prijavljen kao dio DRESS-a; takođe poznat kao sindrom preosjetljivosti. Ovo stanje je povezano sa različitim sistemskim simptomima uključujući groznicu, limfadenopatiju, edem lica, poremećene vrijednosti nalaza ispitivanja krvi, funkciju jetre, funkciju bubrega i aseptični meningitis (pogledati dio 4.8). Sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine te može, rijetko, dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije i zatajivanja mnogih organa. Važno je imati na umu da se rane manifestacije preosjetljivosti (npr. groznica, limfadenopatije) mogu javiti iako osip nije vidljiv. Ako postoje takvi znaci i simptomi, pacijent treba odmah biti ispitan, a terapija lamotriginom prekinuta ukoliko se ne dokaže alternativa etiologija.

Aseptički meningitis u većini slučajeva je reverzibilan i povlači se s prestankom uzimanja lamotrigina, ali se i ponovo javlja u brojnim slučajevima nakon ponovnog uvođenja lamotrigina. Ponovno uvođenje lamotrigina rezultiralo je brzim povratkom simptoma koji su često bili ozbiljniji. Zbog se toga lamotrigin ne bi trebalo ponovno primjenjivati kod pacijenata koji su prekinuli terapiju zbog aseptičnog meningitisa povezanog sa prethodnim liječenjem lamotriginom.

Takođe su zabilježeni izveštaji o reakcijama fotosenzibilnosti povezane sa upotrebom lamotrigina (pogledati dio 4.8). U nekoliko slučajeva, reakcija se dogodila sa visokom dozom (400 mg ili više), nakon povećanja doze ili brze titracije. Ako postoji sumnja na fotosenzibilnost povezanu sa lamotriginom kod pacijenta koji pokazuje znake fotosenzibilnosti (kao što je prevelika opekotina od sunca), treba razmotriti prekid liječenja. Ako se nastavak liječenja lamotriginom smatra klinički opravdanim, pacijentu treba savjetovati da izbjegava izlaganje sunčevoj svjetlosti i vještačkoj UV svjetlosti i preduzme zaštitne mjere (npr. korišćenje zaštitne odjeće i krema za sunčanje).

Hemofagocitna limfohistocitoza (HLH)

Prijavljeni su slučajevi sa hemofagocitnom limfohistocitozom kod pacijenata koje uzimaju lamotrigin (pogledati dio 4.8). Znaci i simptomi hemofagocitne limfohistocitoze su groznica, osip, neurološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, visok serumski feritin, hipertrigliceridemija i abnormalnosti funkcije jetre i poremećen proces koagulacije. Simptomi se uobičajeno javljaju u roku od 4 sedmice od početka terapije. Hemofagocitna limfohistocitoza može da bude životno-ugrožavajuće stanje.

Pacijente treba informisati za simptome povezane sa HLH i treba ih savjetovati da potraže medicinsku pomoć odmah ukoliko se pojave ovi simptomi dok su na terapiji lamotriginom.

Pacijente kod kojih se su javili ovi znaci i simptomi treba odmah pregledati i uzeti u obzir dijagnozu HLH. Ukoliko se ne može naći drugi razlog za pojavu ovih simptoma, terapiju lamotriginom treba odmah prekinuti.

Kliničko pogoršanje i rizik za samoubistvo

Suicidne ideje i ponašanje zabilježeni su kod pacijenata liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomizovanih placebom kontrolisanih studija antiepilepticima takođe je pokazala malo povećan rizik od suicidnih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod pacijenata koji primaju lamotrigin.

Zbog toga pacijente treba pratiti da li pokazuju znakove suicidnih ideja i ponašanja i po potrebi sprovesti odgovarajući tretman. Pacijente (i lica koja brinu o njima) treba savjetovati da potraže savjet ljekara ukoliko se jave znakovi suicidnih ideja ili ponašanja.

Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem može doći do pogoršanja simptoma depresije i/ili pojave samoubilačkih misli, bez obzira na to da li pacijent uzima ili ne uzima lijekove za bipolarni poremećaj, uključujući i lamotrigin. Zbog toga pacijente koji primaju lamotrigin za bipolarni poremećaj treba pažljivo pratiti za kliničko pogoršanje (uključujući i razvoj novih simptoma) i samoubistvo, posebno na početku liječenja ili u vrijeme promjena doze. Pojedini pacijenti, poput onih s anamnezom suicidnih ponašanja ili misli, mlađa lica i pacijenti koji pokazuju značajan stepen misli o samoubistvu prije početka liječenja, mogu biti pod većim rizikom od suicidnih misli ili pokušaja samoubistva i treba da budu pažljivo praćeni tokom liječenja.

Potrebno je razmotriti promjene terapijskog režima, kao i eventualni prekid liječenja kod pacijenata sa pogoršanjem kliničke slike (uključujući i razvoj novih simptoma) i/ili pojave suicidnih ideja/ponašanja, pogotovo ako su simptomi teški, počeli su naglo, ili nisu bili dio kliničke slike pacijenta.

Hormonska kontracepcija

*Dejstvo hormonskih kontraceptiva na efikasnost lamotrigina*

Upotreba kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) povećava klirens lamotrigina za otprilike dva puta, što je rezultiralo smanjenjem nivoa lamotrigina (pogledati dio 4.5). Smanjenje koncentracije lamotrigina je povezano sa gubitkom kontrole napada. Nakon titracije, veća doza održavanja lamotrigina (duplo veća) može biti potrebna da bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. Prilikom prekida primjene hormonskih kontraceptiva, klirens lamotrigina može se prepoloviti. Povećanje koncentracije lamotrigina može biti povezano sa dozom povezanih neželjenih dejstava. Zbog toga pacijente treba pažljivo pratiti.

Kod žena koje ne uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina, a uzimaju hormonske kontraceptive koji uključuju jednu sedmicu neaktivnog liječenja (na primjer sedmica bez tablete), pojaviće se postepeno prolazno povišenje koncentracije lamotrigina tokom nedelje neaktivnog liječenja (pogledati dio 4.2). Varijacije u koncentracijama lamotrigina mogu biti povezane sa pojavom neželjenih dejstava. Zbog toga, treba razmisliti o primjeni kontracepcije bez slobodne sedmice, bez hormonalne tablete kao terapiji prvog izbora (na primjer, kontinuirana hormonska kontracepcija ili nehormonske metode).

Nema podataka o interakciji između lamotrigina i ostalih oralnih kontraceptiva ili hormonalne supstitucione terapije, iako oni mogu slično uticati na farmakokinetičke parametre lamotrigina.

*Uticaj lamotrigina na efikasnost hormonskih kontraceptiva*

Ispitivanje interakcije kod 16 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da kada se lamotrigin primjenjuje zajedno sa hormonskim kontraceptivom (kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel), postoji blagi porast klirensa levonorgestrela i promjene u serumu FSH i LH (pogledati dio 4.5). Uticaj ovih promjena na ovulacijsku aktivnost jajnika je nepoznat. Međutim, mogućnost tih promjena koje rezultiraju smanjenjem kontracepcijske efikasnosti kod nekih pacijentkinja koje su uzimale hormonalne preparate istovremeno sa lamotriginom ne može se isključiti. Zbog toga, pacijentkinje treba upozoriti da odmah prijave promjene u svom menstrualnom ciklusu (npr. probojno krvarenje).

Reduktaza dihidrofolne kisleine

Lamotrigin ima blagi inhibitorni efekat na reduktazu dihidrofolne kiseline, stoga postoji mogućnost ometanja metabolizma folata tokom dugotrajnog liječenja (pogledati dio 4.6). Međutim, tokom dužeg doziranja kod ljudi, lamotrigin ne izaziva značajne promjene u koncentraciji hemoglobina, prosječnog korpuskularnog volumena (MCV), ili u koncentraciji folata u serumu ili eritrocitima do godinu dana ili koncentracije folata u eritrocitima do pet godina.

Zatajenje bubrega

U ispitivanju sa jednokratnom dozom kod pacijenata u terminalnoj fazi zatajenja bubrega, koncentracije lamotrigina nisu bitno promijenjene.

Međutim, može se očekivati akumulacija glukuronidnih metabolita​​, pa je zbog toga oprez potreban ​​u liječenju pacijenata sa zatajenjem bubrega.

Primjena drugih preparata koji sadrže lamotrigin

Pacijenti koji se liječe bilo kojim preparatom koji sadrži lamotrigin ne treba da koriste preparat Lamal bez konsultacije sa ljekarom.

EKG tip Brugada i druge abnormalnosti srčanog ritma i provodljivosti

Prijavljeni su aritmogeni ST-T abnormalnosti i tipičan EKG model Brugada kod pacijenata liječenih lamotriginom. Na osnovu in vitro studija, lamotrigin bi potencijalno mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS) i izazvati proaritmiju u terapijski relevantnim koncentracijama kod pacijenata sa srčanim oboljenjima. Lamotrigin se ponaša kao slab antiaritmički agens klase IB sa povezanim potencijalnim rizicima za ozbiljne ili fatalne srčane događaje. Istovremena upotreba drugih blokatora natrijumovih kanala može dodatno povećati rizik (pogledati dio 5.3). U terapijskim dozama do 400 mg/dan, lamotrigin nije usporio ventrikularnu provodljivost (širi QRS) niti je izazvao produženje QT intervala kod zdravih osoba u detaljnoj studiji QT. Ovo treba uzeti u obzir kada se lamotrigin propisuje pacijentima sa klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom bolesti srca kao npr sindrom Brugada ili drugim srčanim kanalopatijama, srčanom insuficijencijom, ishemijskom bolesti srca, srčanim blokom ili ventrikularnom aritmijom. Ako je lamotrigin klinički opravdan kod ovih pacijenata, treba razmotriti konsultaciju sa kardiologom prije početka liječenja lamotriginom.

Razvoj kod djece

Ne postoje podaci o uticaju lamotrigina na rast, seksualno sazrijevanje, kao i na kognitivni, emocionalni i bihevioralni razvoj djece.

Mjere opreza koje se odnose na epilepsiju

Kao i kod drugih antiepileptika, naglo ukidanje lamotrigina može izazvati ponovno pojavljivanje epileptičkih napada. Osim bezbjednosnih razloga (npr. osip) koji zahtijevaju naglo prekidanje lijeka, dozu lamotrigina treba postepeno smanjivati ​​tokom perioda od dvije sedmice.

U literaturi postoje izvještaji da teški epileptički napadi, uključujući status epileptikus mogu dovesti do rabdomiolize, multiorganske disfunkcije i diseminirane intravaskularne koagulacije, ponekad i sa smrtnim ishodom. Slični slučajevi su se dogodili i tokom primjene lamotrigina.

Može se primijetiti klinički značajno pogoršanje učestalosti napada umjesto poboljšanja. Kod pacijenata sa više od jednim tipom napada, primijećenu korist kontrole za jedan tip napada treba uporediti sa uočenim pogoršanjem drugog tipa napada.

Upotreba lamotrigina može dovesti do pogoršanja miokloničkih napada.

Određeni podaci ukazuju na to da je upotreba lamotrigina u kombinaciji sa antiepilepticima induktorima glukuronidacije sa manjim kliničkim odgovorom nego u kombinaciji sa antiepilepticima koji nisu induktori glukuronidacije. Razlog nije jasan.

Kod djece koja uzimaju lamotrigin za terapiju tipičnih apsans napada, efikasnost se ne može održavati kod svih pacijenata.

Mjere opreza koje se odnose na bipolarni poremećaj

*Djeca i adolescenti do 18 godina*

Liječenje antidepresivima je povezano sa povećanim rizikom od suicidnih misli i ponašanja kod djece i adolescenata sa velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

**4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Studije za interakciju sprovedene su samo kod odraslih.

UDP-glukuronil transferaze su identifikovani kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina.

Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju glukuronidaciju, mogu da utiču na klirens lamotrigina. Jaki ili umjereni induktori enzima citohrom P450 3A4 (CYP3A4), za koje se isto tako zna da induciraju UGT, takođe mogu povećati metabolizam lamotrigina.

Nema dokaza da lamotrigin izaziva klinički značajnu indukciju ili inhibiciju citohrom P450 enzima. Lamotrigin može indukovati vlastiti metabolizam, ali je efekat neznatan i vjerovatno neće imati značajne kliničke posljedice.

Lijekovi za koje se pokazalo da imaju klinički relevantan uticaj na koncentraciju lamotrigina su navedeni u Tabeli 6 u nastavku teksta. Specifična uputstva doziranja pri istovremenoj primjeni ovih lijekova su navedena u dijelu 4.2. Pored toga, ova tabela navodi one lijekove za koje se pokazalo da imaju mali ili nikakav efekat na koncentraciju lamotrigina. Generalno se ne očekuje da će istovremena primjena takvih lijekova dovesti do bilo kakvog kliničkog uticaja. Međutim, treba uzeti u obzir pacijente čija je epilepsija posebno osjetljiva na fluktuacije koncentracija lamotrigina.

*Tabela 6: Uticaj drugih lijekova na glukuronidaciju lamotrigina*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lijekovi koji značajno****inhibiraju glukuronidaciju lamotrigina** | **Lijekovi koji značajno****indukuju glukuronidaciju lamotrigina** | **Lijekovi koji ne inhibiraju ili****indukuju glukuronidaciju lamotrigina značajno** |
| Valproat | atazanavir/ritonavir\* | aripiprazol  |
|  | karbamazepin | buproprion  |
|  | etinilestradiol/ levonorgestrelkombinacija\* | felbamat  |
|  | lopinavir/ritonavir  | gabapentin  |
|  | fenobarbiton  | lakozamid  |
|  | fenitoin  | levetiracetam  |
|  | primidon  | litium  |
|  | rifampicin  | olanzapine  |
|  |  | okskarbazepin  |
|  |  | paracetamol |
|  |  | perampanel  |
|  |  | pregabalin  |
|  |  | topiramat  |
|  |  | zonisamid  |

\* Za način doziranja pogledati dio 4.2 dodatno za žene koje uzimaju hormonske kontraceptive takođe pogledajte Hormonski kontraceptivi u dijelu 4.4.

Interakcije koje uključuju antiepileptike

Valproat, koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, smanjuje metabolizam lamotrigina i produžava srednji poluživot lamotrigina gotovo dvostruko. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju sa valproatom, treba koristiti odgovarajući režim doziranja (pogledati dio 4.2).

Određeni AED (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji indukuju citohrom P450 enzime takođe indukuju glukuronidaciju lamotrigina i ubrzavaju metabolizam lamotrigina. Kod pacijenata koji primaju istovremeno terapiju sa fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili primidonom, treba koristiti odgovarajući režim doziranja (pogledati dio 4.2).

Zabilježeni su slučajevi neželjenih dejstava povezanih sa centralnim nevnim sistemom, uključujući vrtoglavicu, ataksiju, diplopiju, zamućen vid i mučninu kod pacijenata koji su uzimali karbamazepin nakon uvođenja lamotrigina. Ta neželjena djelovanja su nestala kada je doza karbamazepina smanjena. Sličan efekat je primijećen tokom ispitivanja lamotrigina i okskarbazepina kod zdravih odraslih dobrovoljaca, ali smanjenje doze nije istraženo.

Postoje izvještaji u literaturi o smanjenju nivoa lamotrigina, kada se lamotrigin primjenjuje u kombinaciji sa okskarbazepinom. Međutim, u prospektivnim ispitivanjima kod zdravih odraslih dobrovoljaca koristeći doze od 200 mg lamotrigina i 1.200 mg okskarbazepina, okskarbazepin nije promijenio metabolizam lamotrigina i lamotrigin nije promijenio metabolizam okskarbazepina. Zbog toga, kod pacijenata koji primaju istovremenu terapiju sa okskarbazepinom, treba koristiti preporuke za dopunsku terapiju sa lamotriginom bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina (pogledati dio 4.2).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena felbamata (1.200 mg dva puta dnevno) sa lamotriginom (100 mg dva puta dnevno tokom deset dana) nije pokazala klinički značajne efekte na farmakokinetiku lamotrigina.

Na osnovu retrospektivne analize koncentracije u plazmi kod pacijenata koji su primali lamotrigin sa gabapentinom i bez njega, gabapentin nije uticao na klirens lamotrigina.

Potencijalne interakcije između levetiracetama i lamotrigina ocijenjene su preko evaluacije serumskih koncentracija oba lijeka u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Ovi podaci pokazuju da lamotrigin ne utiče na farmakokinetiku levetiracetama i da levetiracetam ne utiče na farmakokinetiku lamotrigina.

Ravnotežno stanje koncentracije lamotrigina u plazmi nije uticalo na istovremenu primjenu pregabalina (200 mg, tri puta dnevno). Nema farmakokinetičke interakcije između lamotrigina i pregabalina.

Topiramat nije rezultirao promjenama koncentracije lamotrigina. Primjena lamotrigina rezultirala je povećanjem od 15% koncentracije topiramata.

U ispitivanju kod pacijenata sa epilepsijom, istovremena primjena zonisamida (200 mg/dan do 400 mg/dan) sa lamotriginom (150 mg/dan do 500 mg/dan) za 35 dana nije imala značajan efekat na farmakokinetiku lamotrigina.

Koncentracije lamotrigina u plazmi nisu bile promjenjene pri istovremenoj primjeni lakozamida (200 mg/dan, 400 mg/dan ili 600 mg/dan) u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa parcijalnim napadima.

U udruženoj analizi podataka od tri placebo kontrolisana klinička ispitivanja koji su ispitivali istovremenu primjenu peripanela kod pacijenata sa parcijalnim i primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima, najviša doza peripanela (12 mg/dan) povećala je klirens lamotrigina za manje od 10%.

Iako su objavljene promjene koncentracije u plazmi pri upotrebi drugih AED, kontrolisane studije pokazale su da nema dokaza da lamotrigin utiče na koncentraciju istovremeno primijenjenih antiepileptika. Dokazi iz *in vitro* studija pokazuju da lamotrigin ne pomijera druge antiepileptike iz proteinskih veznih mjesta.

Interakcije koje obuhvataju druge psihoaktivne lijekove

Farmakokinetika litijuma nije se promijenila prilikom istovremene primjene 2 g bezvodnog litijum glukonata koji je primjenjivan dva puta na dan kod 20 zdravih ispitanika, u toku šest dana sa 100 mg/dan lamotrigina.

Višekratne oralne doze bupropiona nisu imale statistički značajan uticaj na farmakokinetiku jednokratne doze lamotrigina kod 12 ispitanika i imali su samo blagi porast AUC lamotrigin glukuronida.

U ispitivanju na zdravim odraslim dobrovoljcima, 15 mg olanzapina smanjilo je AUC lamotrigina u prosjeku za 24%, i Cmax za 20%. Lamotrigin na 200 mg nije uticao na farmakokinetiku olanzapina.

Višekratne oralne doze lamotrigina 400 mg dnevno nisu imale klinički značajan efekat na farmakokinetiku jednokratne doze od 2 mg risperidona kod 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Nakon zajedničkog davanja risperidona 2 mg sa lamotriginom, 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je pospanost, i to u odnosu jedan ispitanik od 20 kada je risperidon primjenjivan sam, a nijedan ispitanik kada je lamotrigin primjenjivan sam.

U ispitivanju na 18 odraslih pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I koji su primali utvrđene doze lamotrigina (100 mg/dan do 400 mg/dan), doze aripiprazola povećane su od 10 mg/dan do cilja od 30 mg/dan tokom perioda od sedam dana i dalje jednom dnevno za daljih sedam dana. Zabilježeno je prosječno smanjenje od oko 10% u Cmax i AUC lamotrigina.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je formiranje primarnog metabolita lamotrigina, 2-N-glukuronida, bilo minimalno inhibirano istovremenom inkubacijom sa amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom. Ovi eksperimenti takođe ukazuju da metabolizam lamotrigina vjerojatno ne bi trebalo da bude inhibiran klozapinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertralinom ili trazodonom. Osim toga, ispitivanje metabolizma bufuralola pomoću mikrozoma ljudske jetre pokazalo je da lamotrigin ne bi smanjio klirens lijeka metabolizovan pretežno sa CYP2D6.

Interakcije koje obuhvataju hormonske kontraceptive

*Efekat hormonskih kontraceptiva na farmakokinetiku lamotrigina*

U ispitivanju na 16 ženskih dobrovoljaca, doziranje sa 30 μg etinilestradiola/150 μg levonorgestrela, u kombinovanoj oralnoj kontracepcijskoj tableti, izazvalo je otprilike dvostruko povećanje klirensa oralno primjenjenog lamotrigina, što je rezultiralo smanjenjem u prosjeku od 52% u AUC i 39% u Cmax lamotrigina. Serumske koncentracije lamotrigina porasle su tokom sedmice neaktivne terapije (uključujući sedmicu bez tableta), kada je koncentracija na kraju sedmice neaktivnog liječenja, u prosjeku, oko dva puta veća nego tokom istovremene terapije (pogledati dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze prema smjernicama preporučenoog povećanja doze lamotrigina na osnovu same primjene hormonalnih kontraceptiva, već će doza održavanja lamotrigina morati biti povećana ili smanjena u većini slučajeva kada se započinje ili zaustavlja primjena hormonalnim kontraceptivima (pogledati dio 4.2).

*Uticaj lamotrigina na farmakokinetiku hormonalnih kontraceptiva*

U ispitivanju na 16 ženskih dobrovoljaca, ravnotežno stanje lamotrigina sa dozom od 300 mg nije imalo efekat na farmakokinetiku etinilestradiola, komponentu kombinovanog oralnog kontraceptiva. Umjereno povećanje klirensa oralno primjenjenog levonorgestrela, druge komponente kontraceptivne tablete, rezultiralo je prosječnim smanjenjem AUC levonorgestrela za 19% i Cmax za12%.

Određivanje serumskog FSH, LH i estradiola tokom ispitivanja pokazalo je određeni gubitak suzbijanja hormonske aktivnosti jajnika kod nekih žena, iako je mjerenje progesterona u serumu ukazalo na to da nije postojao hormonski dokaz ovulacije niti kod jedne od 16 ispitanica. Uticaj umjerenog rasta klirensa levonorgestrela, te promjene u serumu FSH i LH, na ovulacijsku aktivnost jajnika je nepoznat (pogledati dio 4.4). Efekti drugih doza lamotrigina osim onog od 300 mg/dan nisu proučavani i studije sa drugim ženskim hormonalnim preparatima nisu sprovedene.

Interakcije koje obuhvataju druge lijekove

U ispitivanju na deset muških dobrovoljaca, rifampicin je povećao klirens lamotrigina i smanjio poluživot lamotrigina zbog indukcije jetrenih enzima odgovornih za glukuronidaciju. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju sa rifampicinom, treba koristiti odgovarajuće preporuke doziranja (pogledati dio 4.2).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljacima, lopinavir/ritonavir otprilike su prepolovili koncentracije lamotrigina u plazmi, vjerovatno indukcijom glukuronidacije. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju sa lopinavirom/ritonavirom, treba koristiti odgovarajuće preporuke doziranja (pogledati dio 4.2).

U ispitivanju na zdravim odraslim dobrovoljcima, primjena atazanavira/ritonavira (300 mg/100 mg) u trajanju od devet dana i lamotrigina (100 mg jedna doza) smanjila je plazmatski AUC lamotrigina u prosjeku za 32% i Cmax lamotrigina u prosjeku za 6%. Kod pacijenata koji su primali istovremeno atazanavir/ritonavir, treba koristiti odgovarajuće preporuke doziranja (pogledati dio 4.2).

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima, paracetamol 1g (četiri puta dnevno) smanjio je AUC i Cmin lamotrigina u plazmi u prosjeku za 20% i 25%, respektivno..

Podaci iz *in vitro* procjene pokazuju da je lamotrigin, ali ne i njegov metabolit N (2)-glukuronid, inhibitor OCT 2, na potencijalno klinički značajne koncentracije. Ovi podaci pokazuju da je lamotrigin inhibitor OCT 2, sa IC50 vrijednosti od 53,8 μM. Istovremena primjena lamotrigina sa lijekovima koji se renalno izlučuju, a koji su supstrati OCT2 (npr. metformin, gabapentin i varenicline) može povećati koncentracije ovih lijekova u plazmi.

Klinički značaj nije jasno definisan, ali treba paziti kada se kod pacijenata primjenjuje zajedno s ovim lijekovima.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Rizik povezan sa primjenom antiepileptika

Stručni savjet treba dati ženama u reproduktivnoj dobi. Potrebu za liječenjem antiepilepticima bi trebalo preispitati kada žena planira trudnoću. Kod žena koje su liječene od epilepsije, nagli prekid AED terapije treba izbjegavati, jer to može dovesti do povratka napada koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i fetus.

Terapija sa više antiepileptika je povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, zavisno od istovremeno primjenjenih antiepileptika, i stoga monoterapiju treba koristiti kad god je to moguće.

Rizik povezan sa primjenom lamotrigina

*Trudnoća*

Obimni podaci koji se odnose na monoterapiju lamotriginom kod trudnica u toku prvom trimestru trudnoće (više od 8700 žena) ne ukazuju na posebno povećanje rizika pojave značajnijih kongenitalnih deformacija uključujući rascjep gornje usne.

Istraživanja na životinjama pokazala su toksičnost razvoja (pogledati dio 5.3).

Ako se terapija lamotriginom smatra neophodnom za vrijeme trudnoće, preporučuje se primjena najniže moguće terapijske doze.

Lamotrigin ima blagi inhibitorni efekat na reduktazu dihidrofolne kiseline i zbog toga teoretski može dovesti do povećanog rizika embriofetalnog oštećenja, smanjujući koncentracije folne kiseline (pogledati dio 4.4). Uzimanje folne kiseline, treba uzeti u obzir, pri planiranju trudnoće i za vrijeme rane trudnoće.

Fiziološke promjene tokom trudnoće mogu uticati na nivo lamotrigina i/ili terapijski efekat. Bilo je izvještaja o smanjenom nivou lamotrigina u plazmi tokom trudnoće s potencijalnim rizikom od gubitka kontrole napada. Nakon rođenja, koncentracije lamotrigina mogu se značajno povećati sa rizikom od dozno-zavisnih neželjenih događaja. Zbog toga, koncentracije lamotrigina u serumu treba pratiti prije, tokom i nakon trudnoće, kao i ubrzo nakon rođenja. Ako je potrebno, dozu treba prilagoditi za održavanje lamotrigin serumske koncentracije na istom nivou kao i prije trudnoće, ili prilagoditi prema kliničkom odgovoru. Dozno-zavisna neželjena djelovanja treba pratiti nakon rođenja.

*Dojenje*

Lamotrigin prolazi u majčino mlijeko u vrlo promjenljivim koncentracijama, što je rezultiralo ukupnim koncentracijama lamotrigina kod dojenčadi do oko 50% od majke. Dakle, kod neke dojenčadi, serumske koncentracije lamotrigina mogu doći do nivoa na kojem se javljaju farmakološki efekti.

Potencijalnu koristi dojenja treba procijeniti prema potencijalnom riziku od štetnih efekata koji se javljaju kod dojenčeta.

Ako žena odluči da doji dok je na terapiji lamotriginom, dojenče treba pratiti zbog mogućih neželjenih dejstava kao što su sedacija, osip i sporo povećanje tjelesne težine.

*Plodnost*

Ispitivanja na životinjama nisu potvrdila oštećenje fertilnosti sa lamotriginom (pogledati dio 5.3).

**4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

S obzirom da postoji individualna varijacija u odgovoru pacijenta na primjenu antiepileptika, pacijente koji uzimaju lamotrigin za terapiju epilepsije se trebaju konsultovati sa ljekarom, o specifičnim pitanjima koja su u vezi sa upravljanjem vozilima i rukovanje mašinama i epilepsije.

Nisu sprovedene studije o uticaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Dvije studije sa dobrovoljcima su pokazale da je efekat lamotrigina na fine vizualno-motorne koordinacije, pokrete očiju, njihanje tijela i subjektivno sedativno dejstvo ne razlikuju se od placeba. U kliničkim ispitivanjima sa lamotriginom pojavila su se neželjena djelovanja neurološkog karaktera, kao što su vrtoglavica i diplopija. Zbog toga, pacijenti bi trebalo vidjeti kako im utiče terapija prije vožnje ili rukovanje mašinama.

**4.8. Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja podijeljena su na dio za epilepsiju i dio za bipolarni poremećaj na osnovu dostupnih podataka iz kontrolisanih kliničkih studija i ostalih kliničkih iskustava koje su navedene u tabeli u nastavku. Učestalost javljanja neželjenih dejstava izvedena je iz kliničkih studija (monoterapija epilepsije [prepoznaje se po znaku †] i za bipolarni poremećaj [prepoznaje se po znaku §]). Ako se kategorije učestalosti razlikuju među kliničkim podacima za epilepsiju i bipolarni poremećaj prikazana je najkonzervativnija frekvencija. Kada nisu dostupni podaci iz kontrolisanih kliničkih studija kategorije frekvencije su dobijene na osnovu kliničkog iskustva.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: vrlo često (≥10), često (≥ 1/100 i < 1/10), povremeno (≥ 1/1.000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 i <1/1.000), vrlo rijetko (< 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasifikacija po sistemima** | **Neželjeno dejstvo** | **Učestalost**  |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | poremećaji krvi1 uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu, hemofagocitna limfohistiocitoza (pogledati dio 4.4) | vrlo rijetko |
| limfadenopatija1 | nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sistema  | sindrom preosjetljivosti2  | vrlo rijetko |
| hipogamaglobulinemija  | nepoznato |
| Psihijatrijski poremećaji | agresija, razdražljivost | često |
| zbunjenost, halucinacije, tikovi | vrlo rijetko |
| noćne more  | nepoznato  |
| Poremećaji nervnog sistema | glavobolja§ | vrlo često |
| pospanost†§, vrtoglavica†§, tremor†, nesanica, agitacija§ | često |
| ataksija†  | povremeno |
| nistagmus†, aseptički meningitis (pogledati dio 4.4) | rijetko |
| nestabilnost, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti3, ekstrapiramidalni efekti, horeoatetoza†, povećanje učestalosti napada | vrlo rijetko |
|  |  |
| Poremećaji oka | diplopija†, zamagljen vid† | povremeno |
| konjunktivitis | rijetko |
| Gastrointestinalni poremećaji | mučnina†, povraćanje†, proliv†, suva usta§ | često |
| Hepatobilijarni poremećaji | zatajenje jetre, disfunkcija jetre4, povećanje testova jetrene fukcije | vrlo rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | osip kože5†§ | vrlo često |
| alopecija, reakcija fotosenzitivnosti  | povremeno |
| Stevens–Johnnsonov sindrom§ | rijetko |
| toksična epidermalna nekroliza  | vrlo rijetko |
| reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskimsimptomima (DRESS) | vrlo rijetko |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva  | artralgija§ | često |
| reakcija slična lupusu | vrlo rijetko |
| Bubrežni i urinarni poremećaji | tubulointersticijski nefritis, tubulointersticijski nefritis i uveitis sindrom | nepoznato |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene  | umor†, bol§, bol u leđima§ | često |

Opis selektiranih neželjenih dejstava

1 Promjene u krvi i limfadenopatija mogu ali ne moraju biti povezane sa sa reakcijom na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)/sindromom preosjetljivosti (pogledati dio „Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi“ i „Poremećaji imunološkog sistema“).

2 Postoje prijavljeni slučaji s osipom kao dio ovog sindroma, takođe poznatog kao DRESS. Ovo stanje je povezano sa različitim sistemskim simptomima uključujući groznicu, limfadenopatiju, edem lica i poremećene vrijednosti nalaza ispitivanja krvi, funkciju jetre i funkciju bubrega. Sindrom pokazuje širok spektar kliničkih težina i rijetko može dovesti do pojava diseminirane intravaskularne koagulacije i multiorganskog gubitka funkcije. Važno je napomenuti da rani znaci preosjetljivosti (npr. groznica, limfadenopatija) mogu biti prisutni čak i kada osip nije vidljiv. Ukoliko se takvi simptomi jave kod pacijenta, stanje pacijenta treba procijeniti odmah, , terapiju lamotrigina treba odmah prekinuti ukoliko se ne može utvrditi alternativna etiologija (pogledati dio 4.4).

3 Ova neželjena djelovanja zabilježena su kod ostalih kliničkih iskustava.

Bilo je izvještaja da lamotrigin može pogoršati simptome parkinsonizma kod pacijenata sa već postojećom Parkinsonovom bolesti i pojedinačnih slučajeva ekstrapiramidalnih efekata i horeoatetoza kod pacijenata bez ove bolesti.

4 Disfunkcija jetre obično se javlja u sklopu reakcije preosjetljivosti ali prijavljeni su pojedinačni slučajevi bez prisustva znaka preosjetljivosti.

5 U kliničkim ispitivanjima kod odraslih, pojavio se kožni osip kod 8% do 12% pacijenata koji su uzimali lamotrigin i kod 5% do 6% pacijenata koji su uzimali placebo. Osip na koži doveo je do prekida liječenja lamotriginom kod 2% pacijenata. Makulopapularni osip obično se pojavljuje u roku od osam sedmica od početka liječenja i povlači se nakon prekida terapije lamotriginom (pogledati dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi životno ugrožavajuči osipi, uključujući Stevens–Johnsonov sindroma, toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) i reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Iako se najčešće završavaju oporavkom nakon prekida terapije lamotriginom; kod nekih pacijenata ostaju ožiljci po koži i bilo je rijetkih slučajeva povezanih sa smrtnim ishodom (pogledati dio 4.4).

Rizik od pojave osipa, čini se da je snažno povezan sa:

* visokim početnim dozama lamotrigina koje prelaze preporučene doze te prekoračenjem preporučenog povećanja doze lamotrigina (pogledati dio 4.2) i
* istovremenom primjenom valproata (pogledati dio 4.2).

Bilo je izvještaja o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i prelomima kod pacijenata na dugoročnoj terapiji lamotriginom. Mehanizam kojim lamotrigin utiče na metabolizam kostiju nije poznat.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Simptomi i znaci

Zabilježeno je akutno predoziranje dozama koje su deset do 20 puta veće od maksimalnih terapijskih doza. Predoziranje je pratila pojava sljedećih simptoma: nistagmus, ataksija, poremećaj svijesti, generalizovani tonično-klonični grčevi (grand mal napad) i koma. Kod pacijenata predoziranih lamotriginom prijavljeno je i proširenje QRS (kašnjenje intraventrikularne provodljivosti) i QT produženje. Proširenje trajanja QRS intervala za više od 100 msec može da bude povezano sa ozbiljnijom toksičnošću.

Liječenje

U slučaju predoziranja, pacijenta treba hospitalizovati u jedinicu intenzivne njege te pružiti odgovarajuće potporno liječenje. Ako je indikovano, potrebno je provesti liječenje sa ciljem smanjenja apsorpcije (aktivni ugalj). Dalje liječenje treba provesti kako je klinički indikovano, uzimajući u obzir potencijalni efekat na srčanu provodljivost (pogledati dio 4.4).

Ne postoji iskustvo sa hemodijalizom kao metodom liječenja predoziranja. Kod šest dobrovoljaca sa renalnom disfunkcijom, 20% lamotrigina otklonjeno je hemodijalizom u trajanju od 4 časova (pogledati dio 5.2.)

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: antiepileptik, drugi antiepileptici

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* N03AX09

Mehanizam djelovanja

Rezultati farmakoloških ispitivanja su pokazali da je lamotrigin od upotrebe i voltaže zavisan blokator voltažno zavisnih natrijumskih kanala. Lamotrigin inhibira kontinuiranu ponavljajuću ekscitaciju neurona i inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmiter koji ima ključnu ulogu u nastanku epileptičkih napada). Ova djelovanja doprinose antikonvulzivnim osobinama lamotrigina.

Nasuprot tome, mehanizmi kojima lamotrigin ispoljava njegovo terapijsko djelovanje u bipolarnom poremećaju nisu utvrđeni, iako se interakcija sa voltažno zavisnim natrijumovim kanalima čini važna.

Farmakodinamska djelovanja

U testovima namijenjenim za procjenu efekata lijekova na centralni nervni sistem, rezultati dobijeni primjenom doza lamotrigina od 240 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu se razlikovali od placeba, dok je i 1.000 mg fenitoina i 10 mg diazepama svaki značajno narušio finu vizuelnu motornu koordinaciju i pokrete očiju, povećao tjelesnu ravnotežu i izazvao subjektivne sedativne efekte.

U drugoj studiji, pojedinačna oralna doza od 600 mg karbamazepina značajno je narušila finu vizuelnu motornu koordinaciju i pokrete očiju, sa povećanjem i zanošenja tijela i broja otkucaja srca, dok se rezultati lamotrigina u dozi od 150 mg i 300 mg ne razlikuju od placeba.

*Studija efekta lamotrigina na srčanoj provodljivosti*

Studija kod zdravih odraslih dobrovoljaca ocjenjuje efekat ponavljanih doza lamotrigina (do 400 mg/dan) na srčanoj provodljivosti, po procjeni 12 vodova EKG-a. Nije bilo klinički značajnog efekta lamotrigina na QT-interval u poređenju sa placebom.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Klinička efikasnost i bezbjednost u prevenciji epizoda raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

Efikasnost lamotrigina u prevenciji epizoda raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I bila je ocijenjena u dvije studije.

Studija SCAB2003 je multicentrična, dvostruko slijepa, dvostruko maskirana, placebom i litijumom kontrolisana, randomizovana studija u kojoj se vrši procjena fiksne doze izvedena sa ciljem procjene dugoročne prevencije relapsa i ponovnog pojavljivanja depresije i/ili manije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I koji su u zadnje vrijeme imali ili trenutno imaju veliku depresivnu epizodu. Nakon što su ispitanici stabilizovani sa monoterapijom lamotrigina ili u kombinovanoj terapiji, pacijente su randomizovali u jednu od pet terapijskih grupa: lamotrigin (50 mg/dan, 200 mg/dan, 400 mg/dan), litijum (serumske koncentracije 0,8 mmol/l do 1,1 mmol/l) ili placebo maksimalno 76 sedmica (18 mjeseci). Primarni parametar praćenje ishoda ispitivanja bio je "vrijeme do intervencije na epizodu promjene raspoloženja“ ( eng. "Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)"), gdje su bile uključene dodatna farmakoterapija ili elektrokonvulzivna terapija. Studija SCAB2006 imala je sličan dizajn kao studija SCAB2003, ali se razlikovala od studije SCAB2003 u procjeni fleksibilne doze lamotrigina (100 mg/dan do 400 mg/dan), a uključuje pacijente sa bipolarnim poremećajem tipa I koji su u zadnje vrijeme imali ili trenutno imaju manične epizode. Rezultati su prikazani u tabeli 7.

*Tabela 7: Pregled rezultata iz studija koje su istraživale efikasnost lamotrigina u prevenciji epizoda raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I*

|  |
| --- |
| **Dio pacijenata bez relapsa manično-depresivnih episoda u 76 sedmica**  |
|  | **Studija SCAB2003****Bipolarni poremećaj tipa I** | **Studija SCAB2006****Bipolarni poremećaj tipa I** |
| Kriterijum za uključivanje | Majorna depresivna epizoda  | Majorna manična epizoda |
|  | Lamotrigin | Litijum | Placebo | Lamotrigin | Litijum | Placebo |
| Bez intervencija | 0,22 | 0,21 | 0,12 | 0,17 | 0,24 | 0,04 |
| P-vrijednost Log ocjenjivačkog testa | 0,004 | 0,006 | - | 0,023 | 0,006 | - |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Bez relapsa depresivne epizode | 0,51 | 0,46 | 0,41 | 0,82 | 0,71 | 0,40 |
| P-vrijednost Log ocjenjivačkog testa | 0,047 | 0,209 | - | 0,015 | 0,167 | - |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Bez relapsa manične epizode | 0,70 | 0,86 | 0,67 | 0,53 | 0,64 | 0,37 |
| P-vrijednost Log ocjenjivačkog testa | 0,339 | 0,026 | - | 0,280 | 0,006 | - |

U suportivnoj analizi vremena do pojave prve epizode depresije i vremena do pojave prve epizode manije/hipomanije ili mješovite epizode kod pacijenata tretiranih lamotriginom dolazilo je nakon značajno dužeg vremena u odnosu na placebo, dok razlika u liječenju s obzirom na vrijeme do

 pojave prve epizode manije/hipomanije ili mješovite epizode nije bila statistički značajna.

Efikasnost lamotrigina u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja nije adekvatno ispitana.

Pedijatrijska populacija

*Djeca uzrasta od mjesec dana do 24 mjeseca*

Efikasnost i bezbjednost dopunske terapije parcijalnih napada kod pacijenata uzrasta od mjesec dana do 24 mjeseca procjenjivane su u maloj dvostruko slijepoj placebom kontrolisanoj studiji prekida liječenja. Liječenje je počelo kod 177 ispitanika, sa rasporedom titriranja doze sličnim kao kod djece uzrasta od dvije godine do 12 godina. Lamotrigin od 2 mg tablete je bila najniža jačina lijeka na raspolaganju, dakle raspored standardnog doziranja je adaptiran u nekim slučajevima tokom faze titracije (na primjer, primjena 2 mg tableta svaki drugi dan kada je potrebna doza bila manja od 2 mg). Koncentracija lamotrigina u serumu određivana je na kraju druge sedmice titracije i sljedeća doza je smanjivana ili nije povećavana ukoliko je koncentracija premašila 0,41 µg/ml, očekivane koncentracije odraslih u tom trenutku. Kod nekih pacijenata doza je bila smanjena čak 90% na kraju druge sedmice. Trideset osam pacijenata koji su odgovorili na terapiju (> 40% smanjenje učestalosti napada) zatim su randomizovani u dvije grupe od kojih je jedna primala placebo, a druga nastavila primjenu lamotrigina. Procent ispitanika sa neuspješnim liječenjem je bio 84% (16/19 ispitanika) u grupi koja je dobijala placebo i 58% (11/19 ispitanika) u grupi koja je dobijala lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%, CI95% -2,6% < > 50,2%, p = 0,07.

Ukupno 256 ispitanika uzrasta od mjesec dana do 24 mjeseca primali su lamotrigin u rasponu doza od 1 mg/kg/dan do 15 mg/kg/dan tokom 72 sedmice. Profil bezbjednosti lamotrigina kod djece uzrasta od mjesec dana do dvije godine bio je sličan onom kod starije djece, osim što je klinički značajno pogoršanje konvulzija (> = 50%) primijećeno češće kod djece mlađe od dvije godine (26%), u odnosu na stariju djecu (14%).

*Lenoks–Gastautovog sindroma*

Nema podataka za monoterapiju kod napada povezanih sa Lenoks–Gastautovim sindromom.

*Prevencija poremećaja raspoloženja kod djece (od 10-12 godina starosti) i adolescenta (od 13-17 godina starosti)*

U multicentričnoj, paralelnoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slijepoj, randomizovanoj studiji obustave lijeka određivani su efikasnost i bezbjednost lamotrigina IR (sa trenutnim oslobađanjem) kao dodatne terapije održavanja u odlaganju poremećaja raspoloženja kod djece i adolescenata (10-17 godina starosti) oba pola koji su imali dijagnozu bipolarnog poremećaja tipa I i koji su se izliječili ili im se stanje poboljšalo od bipolarne epizode istovremenom primjenom lamotrigina u kombinacijama sa antipsihoticima ili drugim lijekovima za stabilizaciju ponašanja. Rezultati analize primarne efikasnosti (vrijeme do pojave bipolarnog događaja - TOBE) nisu dostigli statističku značajnost (p=0,0717), zbog čega efikasnost nije dokazana. Pored toga, rezultati ispitivanja bezbjednosti su pokazali povećani broj prijava suicidnog ponašanja kod pacijenata koji su liječeni lamotriginom: 5% (4 pacijenta) koji su dobijali lamotrigin u poređenju sa 0 u grupi pacijenata koji su dobijali placebo (pogledati dio 4.2).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Apsorpcija

Lamotrigin se brzo i potpuno apsorbuje iz crijeva bez značajnog metabolizma prvog prolaza. Maksimalne koncentracije u plazmi pojavljuju oko 2,5 sati nakon oralne primjene lamotrigina. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije je malo produženo nakon jela, ali opseg apsorpcije je nepromijenjen. Postoji značajna inter-individualna varijacija najviših koncentracija pri stanju dinamičke ravnože, ali kod pojedinca koncentracije rijetko variraju.

Distribucija

Vezivanje za proteine ​​plazme je oko 55%; oslobađanje aktivne supstance od proteina ​​plazme najverovatnije neće rezultirati pojavom toksičnosti.

Volumen distribucije je 0,92 l/kg do 1,22 l/kg.

Biotransformacija

UDP-glukuronil transferaze su identifikovani kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina.

Lamotrigin indukuje vlastiti metabolizam do skromne mjere, zavisno od doze. Međutim, nema dokaza da lamotrigin utiče na farmakokinetiku drugih antiepileptika i podaci ukazuju da se interakcija između lamotrigina i lijekova koji se metabolizuju putem citohroma P450 enzima vjerojatno neće dogoditi.

Eliminacija

Klirens plazme kod zdravih ispitanika je oko 30 ml/min. Klirens lamotrigina je prvenstveno metabolički sa daljom eliminacijom glukuronid-konjugovanih materijala u urinu. Manje od 10% izlučuje se nepromijenjen u urinu, a samo oko 2% izlučuje se u stolici. Klirens i poluživot u plazmi ne zavise od doze. Poluživot u plazmi kod zdravih ispitanika procjenjuje se oko 33 sati (raspon 14 do 103 sati). U studiji ispitanika sa Gilbert sindromom, prosječan klirens je bio smanjen za 32% u uporedbi sa zdravim ispitanicima, ali su vrijednosti unutar raspon za širu populaciju.

Poluživot lamotrigina može biti promijenjen prilikom istovremene primjene drugih lijekova. Prosječan poluživot eliminacije je smanjen na oko 14 sati kada se daje sa lijekovima koji izazivaju glukuronidaciju, kao što su karbamazepin i fenitoin te je povećan na oko 70 sati kada se primjenjuje zajedno sa valproatom (pogledati dio 4.2).

Linearnost

Farmakokinetika lamotrigina je linearna do 450 mg, što je bilo i najveća pojedinačna ispitana doza.

Posebne populacije pacijenata

*Djeca*

Klirens prilagođen tjelesnoj težini je veći kod djece, nego kod odraslih, sa najvišim vrijednostima kod djece mlađe od pet godina.

Poluživot lamotrigina je generalno kraći kod djece nego kod odraslih, sa srednjom vrijednošću od oko sedam sati kada se daje sa lijekovima koji izazivaju glukuronidaciju, kao što su karbamazepin i fenitoin i povećava se do srijednje vrijednosti 45 do 50 sati kada se primjenjuje zajedno sa valproatom (pogledati dio 4.2).

*Djeca uzrasta od dva mjeseca do 26 mjeseci*

U studiji izvedenoj na 143 pedijatrijska pacijenta uzrasta od dva mjeseca do 26 mjeseci, sa tjelesnom težinom od 3 kg do 16 kg, utvrđeno je da je klirens smanjen u odnosu na stariju djecu sa istom tjelesnom težinom i koja su primala slične oralne doze po kg tjelesne težine kao i djece starija od 2 godine. Utvrđeno je da se prosječni poluživot procjenjuje na 23 sata kod dojenčadi mlađih od 26 mjeseci sa istovremenom primjenom terapija enzimskih induktora, 136 sati kada se primjenjuje zajedno sa valproatom i 38 sati kod ispitanika tretiranih bez enzimskih induktora/inhibitora. Interindividualne razlike za oralni klirens u ovoj grupi pedijatrijskih pacijenata od dva mjeseca do 26 mjeseci bile su visoke (47%). Predviđene koncentracije u serumu kod djece od dva mjeseca do 26 mjeseci bile su generalno u istom rasponu kao kod starije djece, iako povišenje nivoa Cmax su vjerovatniji kod neke djece sa tjelesnom težinom manjom od 10 kg.

*Stariji pacijenti*

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize uključujući mlađe i starije pacijente s epilepsijom, iz iste studije, potvrđuju da klirens lamotrigina nije promijenjen u klinički relevantnoj mjeri. Nakon pojedinačne doze klirens je bio smanjen za 12% na 35 ml/min u dobi od 20 godina, do 31 ml/min u dobi od 70 godina. Nakon 48 sedmica liječenja smanjenje je bilo 10% (od 41 ml/min na 37 ml/min) između mlađih i starijih grupa. Osim toga, farmakokinetika lamotrigina ispitivana je kod 12 zdravih starijih lica nakon jedne doze od 150 mg. Prosječno klirens kod starijih lica (0,39 ml/min/kg) je bio u rasponu od srednje vrijednosti (0,31 ml/min/kg do 0,65 ml/min/kg) dobijenim u devet studija kod odraslih nakon pojedinačne doze od 30 mg do 450 mg.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Dvanaest dobrovoljaca sa hroničnim zatajenjem bubrega, i još šest lica podvrgnutih dijalizi dobili su pojedinačnu dozu od 100 mg lamotrigina. Klirens je 0,42 ml/min/kg (hronično zatajenje bubrega), 0,33 ml/min/kg (između hemodijaliza) i 1,57 ml/min/kg (tokom hemodijalize), u poređenjui sa 0,58 ml/min/kg kod zdravih dobrovoljaca. Srednji poluživot u plazmi je 42,9 sati (hronično zatajenje bubrega), 57,4 sati (između hemodijaliza) i 13 sati (tokom hemodijalize), u poređenju sa 26,2 sati kod zdravih dobrovoljaca. U prosjeku oko 20% (raspon = 5,6 do 35,1) količine lamotrigina prisutne u tijelu eliminisane su tokom četvorosatne hemodijalize. Za ovu populaciju pacijenata, početne doze lamotrigina treba da se zasnivaju na istovremeno primjenjenim drugim lijekovima ; smanjene doze održavanja mogu da budu efikasne kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom bubrega (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

*Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetička studija pojedinačne doze lamotrigina sprovedena je na 24 ispitanika sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre i na 12 zdravih kontrolnih ispitanika. Srednji klirens lamotrigina bio je 0,31 ml/min/kg, 0,24 ml/min/kg ili 0,10 ml/min/kg kod pacijenata s ocjenom A, B ili C (Child-Pugh klasifikacija) oštećenje funkcije jetre, u poređenju sa 0,34 ml/min/kg kod zdravih ispitanika. Početne doze, povišenje doze i doze održavanja uopšteno se moraju sniziti kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (pogledati dio 4.2).

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički podaci na osnovu konvencionalnih studija za ispitivanje farmakologije bezbednosti lijeka, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazali druge specifične rizike za ljude.

U reproduktivnim studijama i studijama toksičnosti razvoja kod glodavaca i zečeva, nije primijećen teratogeni efekat, ali primijećeno je smanjene težine fetusa i poremećeno skeletno okoštavanje, kada su bili izloženi dozama nižim ili sličnim onima pri kliničkoj primjeni. Budući da izloženost većim dozama nije mogla da bude testirana na životinjama zbog ozbiljnosti toksičnosti kod majke, teratogeni potencijal lamotrigina nije bio određivan kod doza iznad doze tokom kliničke primjene.

Kod pacova, povećana smrtnost fetusa, kao i postnatalni mortalitet zabilježen je kada je lamotrigin primjenjivan tokom kasne trudnoće i u ranom periodu nakon poroda. Ti efekti su zabilježeni ispod očekivane izloženosti dozama kliničke primjene.

Kod mladih pacova opisani su efekti na učenje u Biel maze testu, blago odlaganje balanoprepucijalne separacije i vaginalne prohodnosti sa smanjenjem postnatalnog prirasta težine u F1 generaciji mladunaca pri ekspoziciji manjoj u odnosu na terapijske doze koje se primjenjuju kod odraslih ljudi, na osnovu površine tijela.

Eksperimenti na životinjama nisu otkrili oštećenja plodnosti zbog lamotrigina. Lamotrigin može smanjiti nivo fetalne folne kiseline kod pacova. Pretpostavlja se da je nedostatak folne kiseline povezan s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija kod životinja, kao i kod ljudi.

Lamotrigin je pokazao dozno zavisnu inhibiciju hERG kanala na ćelijama embriona bubrega humanog

porijekla. IC50 je bio oko devet puta veći od maksimalne dopuštene terapijske slobodne koncentracije kod ljudi. Lamotrigin ne uzrokuju produženje QT-intervala kod životinja pri izloženosti dva puta većoj od maksimalne dopuštene terapijske slobodne koncentracije kod ljudi. U kliničkom ispitivanju nije bilo klinički značajnog djelovanja lamotrigina na QT interval kod zdravih odraslih dobrovoljaca (pogledati dio 5.1).

In vitro studije pokazuju da lamotrigin ispoljava antiaritmičku aktivnost klase IB u terapijski relevantnim koncentracijama. On inhibira natrijumove kanale srca kod ljudi sa brzom kinetikom početka i pomjeranja i jakom zavisnošću od napona, u skladu sa drugim antiaritmičkim agensima klase IB. U terapijskim dozama, lamotrigin nije usporio ventrikularnu provodljivost (širi QRS) kod zdravih osoba u temeljnoj QT studiji; međutim, kod pacijenata sa klinički važnom strukturnom ili funkcionalnom bolešću srca, lamotrigin bi potencijalno mogao da uspori ventrikularnu provodljivost (širi QRS) i izazove proaritmiju (pogledati dio 4.4).

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Kalcijum-karbonat;

Aluminijum-magnezijum-silikat;

Natrijum-skrobglikolat;

Hidroksipropil celuloza, niskosupstituirana;

Povidon;

Celuloza, mikrokristalna;

Natrijum-saharin;

Aroma crna ribizla;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

3 (tri) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Lamal 25 mg tablete:

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera sa po 10 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Lamal 50 mg tablete

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera sa po 10 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Lamal 100 mg tablete

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (2 blistera sa po 15 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Lamal 200 mg tablete

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (2 blistera sa po 15 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Lamal, tableta, 30 x 25 mg: 04-07.3-2-5058/18 od 13.11.2018.

Lamal, tableta, 30 x 50 mg: 04-07.3-2-5056/18 od 13.11.2018.

Lamal, tableta, 30 x 100 mg: 04-07.3-2-5059/18 od 13.11.2018.

Lamal, tableta, 30 x 200 mg: 04-07.3-2-5057/18 od 13.11.2018.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Maj, 2022.