

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

▲ ARVIND
25 mg
50 mg
100 mg
tableta
lamotrigin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ARVIND® 25 mg tablete: 1 tableta sadrži 25 mg lamotrigina.

ARVIND® 50 mg tablete: 1 tableta sadrži 50 mg lamotrigina.

ARVIND® 100 mg tablete: 1 tableta sadrži 100 mg lamotrigina.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom: svaka ARVIND 25 mg tableta sadrži 46,31 mg laktoze; svaka ARVIND 50 mg tableta sadrži 92,63 mg laktoze; svaka ARVIND 100 mg tableta sadrži 185,26 mg laktoze. Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1 *Popis pomoćnih supstanci*.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svijetlo žuta, okrugla, ravna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Razdjelna crta nije namijenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EPILEPSIJA

Odrasli i adolescenti - stariji od 13 godina

- monoterapijsko ili dodatno liječenje parcijalnih i generaliziranih konvulzija, uključujući toničko-kloničke konvulzije.
- konvulzije povezane s Lennox-Gastautovim sindromom. Lamotrigin se daje kao dodatna terapija, ali može biti i početni antiepileptik (AED od engl. antiepileptic drugs) u liječenju Lennox-Gastautovog sindroma.

Djeca i adolescenti - 2 do 12 godina

- Dodatno liječenje parcijalnih i generaliziranih konvulzija, uključujući toničko-kloničke konvulzije i konvulzije povezane s Lennox-Gastautovim sindromom.
- Monoterapija tipičnih apsans napada

BIPOLARNI POREMEĆAJ

Odrasli - stariji od 18 godina

- Prevencija depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa 1 kod kojih su dominantne depresivne epizode (*vidi Poglavlje 5. 1*).

Arvind nije indiciran za akutno liječenje maničnih ili depresivnih epizoda.

4.2 Doziranje i način primjene

Arvind tablete treba progutati cijele, ne smiju se žvakati ili drobiti.

Ako izračunata doza lamotrigina (na primjer, za liječenje djece s epilepsijom ili bolesnika s oštećenjem jetre), ne odgovara cijelim tabletama, treba primijeniti dozu koja je jednaka manjem broju cijelih tableta.

Ponovno započinjanje liječenja

Prilikom ponovnog započinjanja liječenja lamotriginom u bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli primjenu lamotrigina, liječnici koji propisuju lijek moraju procijeniti potrebu za postupnim povišenjem doze do doze održavanja, s obzirom da je rizik od pojave teškog osipa povezan s visokim početnim dozama, te prekoračenjem preporučenog načina povišenja doze lamotrigina (vidjeti Poglavlje 4.4.). Što je više vremena prošlo od prethodne doze, potreban je veći oprez pri postepenom povećanju doze do doze održavanja. Kada interval od prekida liječenja lamotriginom premaši pet puta vrijeme poluživota (vidi Poglavlje 5.2.), lamotrigin u principu treba povećavati do doze održavanja prema odgovarajućem načinu doziranja.

Ne preporučuje se ponovno uvoditi lamotrigin u bolesnika koji su liječenje prekinuli zbog osipa nastalog uslijed prethodnog liječenja lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno ne nadmašuje rizik .

Epilepsija

Preporučeni način postepenog povišenja doze i doza održavanja za odrasle i adolescente starije od 13 godina (tablica 1.), te za djecu i adolescente od 2 do 12 godina (tablica 2.) date su u nastavku teksta. Zbog rizika od pojave osipa, ne smije se prekoračiti početna doza kao niti daljnja povećanja doze (vidi Poglavlje 4.4.).

Kada se prekine s istovremenom primjenom AED-a ili se pridodaju drugi AED-i/lijekovi liječenju s lamotriginom, potrebno je razmotriti efekat koji to može imati na farmakokinetiku lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.).

Tablica 1.: Odrasli i adolescenti stariji od 13 godina - preporučeni način liječenja u epilepsiji

Način liječenja	Sedmice: 1. + 2.	Sedmice: 3. + 4.	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija:	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 - 200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 50 - 100 mg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor Kod pojedinih bolesnika, za postizanje željenog odgovora je potrebno 500 mg/dan
Kombinirana terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - vidi Poglavlje 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s valproatom, bez	12,5 mg/dan (daje se 25 mg svaki drugi dan)	25 mg/dan (jednom dnevno)	100 - 200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)

obzira na istovremenu primjenu drugih lijekova			Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 25 - 50 mg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor
Kombinirana terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti bez valproata, ali sa: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	200 - 400 mg/dan (u dvije podijeljene doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 100 mg svakih 7 - 14 dana dok se ne postigne optimalni odgovor Kod pojedinih bolesnika je za postizanje željenog odgovora potrebno 700 mg/dan
Kombinirana terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 - 200 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 50 - 100 mg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidi Poglavlje 4.5.), mora se primijeniti predloženi režim liječenja za lamotrigin s istovremenom primjenom valproata.			

Tablica 2.: Djeca i adolescenti od 2 - 12 godina - preporučeni način doziranja u epilepsiji (ukupna dnevna doza u mg/kg tjelesne težine/dan)

Način liječenja	Sedmice: 1. + 2.	Sedmice: 3. + 4.	Uobičajena doza održavanja
Monoterapija tipičnih apsans napada:	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	0,6 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	1 - 15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 0,6 mg/kg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor, s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/ dan
Kombinirana terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - vidi Poglavlje 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s valproatom, bez obzira na istovremenu	0,15 mg/kg/dan (jednom dnevno)	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno)	1-5 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza

primjenu drugih lijekova			se može povisivati za maksimalno 0,3 mg/kg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan
Kombinirana terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.):			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti bez valproata, ali sa: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	0,6 mg/kg/dan (podijeljeno u dvije doze)	1,2 mg/kg/dan (podijeljeno u dvije doze)	5-15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 1,2 mg/kg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor s maksimalnom dozom održavanja od 400 mg/dan
Kombinirana terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.)			
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	0,3 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	0,6 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	1-10 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Da bi se postigla doza održavanja, doza se može povisivati za maksimalno 0,6 mg/kg svakih 7 -14 dana, dok se ne postigne optimalni odgovor s maksimalnom dozom održavanja od 200 mg/dan
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidi Poglavlje 4.5.), mora se primijeniti predloženi režim liječenja za lamotrigin s istovremenom primjenom valproata.			

Kako biste bili sigurni da je terapijska doza održana, potrebno je pratiti težinu djeteta, a dozu revidirati prema promjenama u težini. Vjerojatno je da će bolesnicima od dvije do šest godina biti potrebna doza održavanja iz gornjeg dijela preporučenog raspona.

Ako se postigne kontrola epilepsije kombiniranim liječenjem, može se prekinuti s istovremenom primjenom AED-a, a bolesnici mogu nastaviti s monoterapijom lamotriginom.

Djeca mlađa od 2 godine

Postoje ograničeni podaci o učinkovitosti i sigurnosti primjene lamotrigina u kombiniranoj terapiji parcijalnih konvulzija u djece od 1 mjeseca starosti do 2 godine (vidi Poglavlje 4.4). Ne postoje podaci za djecu mlađu od 1 mjeseca starosti. Stoga se ne preporučuje primjena lamotrigina kod djece mlađe od 2 godine. Ako se, na osnovi kliničkih potreba, ipak donese odluka o liječenju, vidjeti Poglavlja 4.4, 5.1 i 5.2..

Bipolarni poremećaj

Preporučeno postepeno povišenje doze i doza održavanja za odrasle starije od 18 godina navedene su u slijedećim tablicama. Prijelazni režim uključuje povišenje doze lamotrigina do stabilne doze održavanja tokom šest sedmica (tablica 3.), nakon čega se može prekinuti s primjenom drugih psihotropnih lijekova i/ili AED-a, ako je klinički indicirano (tablica 4.). Podešavanja doze nakon dodavanja drugih psihotropnih lijekova i/ili AED-a također su prikazana u nastavku (tablica 5.). Zbog rizika od pojave osipa ne smije se prekoračiti početna doza kao niti daljnje povišenje doze (vidjeti Poglavlje 4.4).

Tablica 3.: Odrasli (stariji od 18 godina) - preporučeni način postupnog povišenja doze do ukupne dnevne stabilizirane doze održavanja u liječenju bipolarnog poremećaja

Način liječenja	Sedmice: 1. + 2.	Sedmice: 3. + 4.	Sedmica 5.	Ciljna stabilizacijska doza (6. sedmica)*
Monoterapija lamotriginom ILI dodatna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	100 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	200 mg/dan - uobičajena ciljna doza za optimalan odgovor (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Doze u rasponu 100 - 400 mg/dan primijenjivane u kliničkim ispitivanjima.
Kombinirana terapija SA valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - vidi Poglavlje 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti s valproatom, bez obzira na istovremenu primjenu drugih lijekova	12,5 mg/dan (daje se u obliku 25 mg svaki drugi dan)	25 mg/dan (jednom dnevno)	50 mg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze)	100 mg/dan - uobičajena ciljna doza za optimalan odgovor (jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze) Ovisno o kliničkom odgovoru, može se primjenjivati maksimalna doza od 200 mg/dan
Kombinirana terapija BEZ valproata i SA induktorima glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5.):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti bez valproata, ali sa: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonaviro	50 mg/dan (jednom dnevno)	100 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	200 mg/dan (podijeljeno u dvije doze)	300 mg/dan u 6. tjednu, prema potrebi povisivati do uobičajene ciljne doze od 400 mg/dan u 7. sedmici u cilju postizanja optimalnog odgovora (podijeljeno u dvije doze)

U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidi Poglavlje 4.5.), doza se mora povišivati prema preporučenom režimu za lamotrigin s istovremenom primjenom valproata.

*Ciljna stabilizacijska doza će se mijenjati, ovisno o kliničkom odgovoru

Tablica 4.: Odrasli (stariji od 18 godina) - stabilizacija ukupne dnevne doze održavanja nakon povlačenja istovremeno primjenjivanih lijekova za liječenje bipolarnog poremećaja

Kada je postignuta stabilizacija dnevne doze održavanja, može se prekinuti s primjenom drugih lijekova kako je prikazano u nastavku:

Način liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina (prije prekida)	1. sedmica (početak prekida)	2. sedmica	3. sedmica i dalje
Povlačenje valproata iz primjene (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - vidi Poglavlje 4.5), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Kada se valproat povlači iz primjene, udvostručiti stabilizacijsku dozu, ne prelazeći porast od 100 mg/sedmično	100 mg/dan	200 mg/dan	Održavati ovu dozu (200 mg/dan) (podijeljeno u dvije doze)	
	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan	Održavati ovu dozu (400 mg/dan)
Povlačenje induktora glukuronidacije lamotrigina iz primjene (vidi Poglavlje 4.5), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se sljedeće povlači iz primjene: fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidon, rifampicin, lopinavir/ritonavir	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
Povlačenje lijekova koji značajno NE inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5):				
Ovaj način doziranja mora se koristiti kada se iz primjene povlače drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina	Održati ciljnu dozu postignutu postupnim povećanjem doze (200 mg/dan; podijeljeno u dvije doze) (raspon doze 100 - 400 mg/dan)			
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidi				

Poglavlje 4.5.), preporučeni režim liječenja za lamotrigin je da se u početku održava postojeća doza i liječenje lamotriginom prilagodi prema kliničkom odgovoru.

* Doza se prema potrebi može povisivati do 400 mg/dan

Tablica 5.: Odrasli (stariji od 18 godina) - prilagodba dnevnog doziranja lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova za liječenje bipolarnog poremećaja

Ne postoji kliničko iskustvo u prilagodbi dnevne doze lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova. Međutim, na osnovu studijskih ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, preporučuje se sljedeće:

Način liječenja	Trenutna stabilizacijska doza lamotrigina (prije dodavanja)	1. sedmica (početak dodavanja)	2. sedmica	3. sedmica i dalje
Dodavanje valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - vidi Poglavlje 4.5), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se dodaje valproat, bez obzira na istovremenu primjenu drugih lijekova	200 mg/dan	100 mg/dan	Održavati ovu dozu (100 mg/dan)	
	300 mg/dan	150 mg/dan	Održavati ovu dozu (150 mg/dan)	
	400 mg/dan	200 mg/dan	Održavati ovu dozu (200 mg/dan)	
Dodavanje induktora glukuronidacije lamotrigina u bolesnika koji NE uzimaju valproat (vidi Poglavlje 4.5), ovisno o originalnoj dozi lamotrigina:				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se dodaje sljedeće bez valproata: fenitoin, karbamazepin fenobarbiton, primidon, rifampicin, lopinavir/ritonavir	200 mg/dan	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan
	150 mg/dan	150 mg/dan	225mg/dan	300 mg/dan
	100 mg/dan	100 mg/dan	150mg/dan	200 mg/dan
Dodavanje lijekova koji značajno NE inhibiraju niti induciraju glukuronidaciju lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5):				
Ovaj način doziranja mora se primijeniti kada se dodaju drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju ili ne induciraju glukuronidaciju lamotrigina	Ciljna doza održavanja postignuta povišenjem doze (200 mg/dan; raspon doze 100 - 400 mg/dan)			
U bolesnika koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija s lamotriginom trenutno nije poznata (vidi				

Poglavlje 4.5.), mora se primijeniti režim liječenja predložen za lamotigin s istovremenom primjenom valproata.

Prekid primjene lamotrigina u bolesnika s bipolarnim poremećajem

U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen porast incidencije, težine ili vrste nuspojava nakon naglog prekida primjene lamotrigina u odnosu na placebo. Stoga, bolesnici mogu prekinuti s primjenom lamotrigina bez postupnog smanjivanja doze.

Djeca i adolescenti do 18 godina

Lamotigin se ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina jer randomizirano ispitivanje prekidanja liječenja nije dokazalo značajnu djelotvornost, a pokazalo je povećanu prijavu suicidalnosti (vidjeti Poglavlja 4.4. i 5.1.).

Opšte preporuke za doziranje lamotrigina u posebnim skupinama bolesnika

Žene koje uzimaju hormonske kontraceptive

Primjena kombinacije etinilestradiol/levonorgestrela (30 µg/150 µg) povećava klirens lamotrigina, otprilike dvostruko, rezultirajući sniženim vrijednostima lamotrigina. Nakon titracije doze, može biti potrebna viša doza održavanja lamotrigina (čak dvostruka), kako bi se postigao maksimalni terapijski odgovor. Tokom neaktivne sedmice bez kontraceptiva (*org. „pill-free week“*), primijećen je dvostruki rast vrijednosti lamotrigina. Ne mogu se isključiti nuspojave povezane s dozom. Stoga je potrebno razmotriti primjenu kontracepcije bez neaktivnog tjedna, kao terapiju „prve linije“ (na primjer, stalna primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonskih metoda; vidi Poglavlje 4.4 i 4.5).

Početak primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje su na dozi održavanja lamotrigina, te NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina će u većini slučajeva biti potrebno čak dvostruko povisiti (vidi Poglavlje 4.4 i 4.5). Preporučuje se da se od trenutka uvođenja hormonskih kontraceptiva, doza lamotrigina povisi za 50 do 100 mg/dan svake sedmice, prema individualnom kliničkom odgovoru. Povišenje doze ne smije prijeći ovu stopu, osim ako to klinički odgovor ne podržava. Može se razmotriti mjerenje koncentracija lamotrigina u serumu prije i poslije početka primjene hormonskih kontraceptiva, kao potvrda da se održavaju početne vrijednosti koncentracije lamotrigina. Doza se prilagođava prema potrebi. Kod žena koje primjenjuju hormonske kontraceptive, a koji uključuju jednu sedmicu neaktivnog liječenja, potrebno je provesti praćenje vrijednosti lamotrigina u serumu tokom 3. sedmice aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan aktivnog ciklusa. Stoga je potrebno razmotriti primjenu kontracepcije bez neaktivne sedmice, kao terapiju „prve linije“ (na primjer, stalna primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonskih metoda; Vidjeti Poglavlje 4.4 i 4.5).

Prekid primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koje već uzimaju dozu održavanja lamotrigina, te NE uzimaju induktore glukuronidacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina će u većini slučajeva biti potrebno sniziti za čak 50% (vidi Poglavlje 4.4 i 4.5). Preporučuje se postepeno sniženje dnevne doze lamotrigina za 50 - 100 mg svake sedmice (po stopi koja ne prelazi 25% ukupne doze na sedmicu), tokom razdoblja od 3 sedmice, osim ako klinički odgovor ne indicira drugačije. Može se razmotriti mjerenje koncentracija lamotrigina u serumu prije i poslije prekida primjene hormonskih kontraceptiva, kao potvrda održavanja početne koncentracije lamotrigina. Kod žena koje žele prekinuti uzimanje hormonskih kontraceptiva, što uključuje jednu sedmicu neaktivnog liječenja, potrebno je provesti praćenje vrijednosti lamotrigina u serumu tokom 3. sedmice aktivnog liječenja, tj. 15. do 21. dan

aktivnog ciklusa. Uzorci za procjenu vrijednosti lamotrigina nakon trajnog prekida primjene kontracepcijskih tableta ne smiju se sakupljati tokom prve sedmice nakon prekida primjene istih.

Početak primjene lamotrigina u bolesnica koji već uzimaju hormonske kontraceptive
Povišenje doze mora pratiti preporučenu uobičajenu dozu opisanu u tablicama.

Početak i prekid primjene hormonskih kontraceptiva u bolesnica koji već uzimaju dozu održavanja lamotrigina, te UZIMAJU induktore glukuronidacije lamotrigina.
Prilagodba preporučene doze održavanja lamotrigina možda neće biti potrebno.

Upotreba s atazanavirom / ritonavirom

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povišenja doze lamotrigina kada se lamotigin dodaje postojećoj terapiji atazanavirom/ritonavirom

Kod bolesnika koji su na dozi održavanja lamotrigina i ne uzimaju induktore glukuronidacije postoji mogućnost za povećanjem doze ako je atazanavir/ritonavir dodan u liječenje, ili za smanjenjem doze ako je liječenje atazanavirom/ritonavirom prekinuto. Plazmatski nivoi lamotrigina se trebaju pratiti prije i tokom 2 sedmice nakon početka ili prekida liječenja atazanavirom/ritonavirom tako da se vidi da li je potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5).

Upotreba s lopinavirom / ritonavirom

Nije potrebno prilagođavati preporučeni način povišenja doze lamotrigina kada se lamotigin dodaje postojećoj terapiji lopinavirom/ritonavirom.

Kod bolesnika koji su na dozi održavanja lamotrigina i ne uzimaju induktore glukuronidacije postoji mogućnost za povećanjem doze ako se lopinavir/ritonavir dodaje u liječenje, ili za smanjenjem doze ako se liječenje lopinavirom/ritonavirom prekida. Plazmatske razine lamotrigina se trebaju pratiti prije i tokom 2 sedmice nakon početka ili prekida liječenja lopinavirom/ritonavirom tako da se vidi da li je potrebna prilagodba doze lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5).

Starije osobe (iznad 65 godina stosti)

Nije potrebno prilagođavati preporučeni režim doziranja. Farmakokinetika lamotrigina u ovoj dobnoj skupini se značajno ne razlikuje od one u mlađe odrasle populacije (vidjeti Poglavlje 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Lamotigin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Za bolesnike s krajnjim stadijem zatajenja bubrega, početne doze lamotrigina treba prilagoditi ovisno o istodobnoj primjeni drugih lijekova; niže doze održavanja mogu biti učinkovite u bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti Poglavlja 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Početna, eskalacijska, kao i doza održavanja se općenito moraju smanjiti za oko 50% u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh: stupanj B) te 75% kod teškog (Child-Pugh: stupanj C) oštećenja jetre. Povećanje doze i doza održavanja moraju se prilagoditi kliničkom odgovoru (vidi Poglavlje 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Osip na koži

Zabilježene su kožne nuspojave koje su se uglavnom javljale unutar prvih 8 sedmica od početka primjene lamotrigina. Većina osipa bila je blaga i samoograničavajuća. Međutim, zabilježeni su i slučajevi teškog osipa koji zahtijevaju hospitalizaciju i prekid primjene lamotrigina, što uključuje potencijalno po život opasne osipe, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS); također poznat kao sindrom preosjetljivosti (HSS) (vidjeti Poglavlje 4.8).

U odraslih osoba uključenih u studije koje koriste sadašnje preporuke doziranja lamotrigina, incidencija teških osipa na koži je oko 1 na 500 bolesnika s epilepsijom. Oko polovina ovih slučajeva je prijavljena kao Stevens-Johnsonov sindrom (1 na 1000). U kliničkim ispitivanjima bipolarnog poremećaja, incidencija teškog osipa je oko 1 na 1000

Rizik od ozbiljnih kožnih osipa u djece je veći nego kod odraslih. Dostupni podaci iz brojnih kliničkih studija upućuju na to da je incidencija kožnih osipa povezanih s hospitalizacijom djece od 1 na 300 do 1 na 100

U djece se početna slika osipa može zamijeniti s infekcijom pa ljekar mora uzeti u obzir i mogućnost reakcije na lijek u djece koja razviju simptome kožnog osipa i vrućice tokom prvih 8 sedmica liječenja.

Nadalje, čini se da je ukupan rizik pojave osipa naročito povezan i sa:

- Visokim početnim dozama lamotrigina i prekoračenjem preporučenog povećavanja doze lamotrigina (vidjeti Poglavlje 4.2)
- Istovremenom primjenom valproata (vidi Poglavlje 4.2)

Također je potreban oprez u liječenju bolesnika s anamnezom alergije ili osipa na druge AED-e, s obzirom da je učestalost lakših osipa nakon liječenja lamotriginom bila oko tri puta viša kod ovih bolesnika nego u bolesnika bez alergije u anamnezi.

Pokazalo se da je među osobama azijskog porijekla (prvenstveno Han Kinezima i Tajlandanima) alel HLA-B*1502 povezan s rizikom od razvoja SJS-a/TEN-a kod liječenja lamotriginom. Ako se zna da su takvi bolesnici pozitivni na HLA-B*1502, primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti.

Sve bolesnike (odrasle i djecu) koji razviju osip potrebno je promptno pregledati, a primjenu lamotrigina trenutno prekinuti, osim ako osip očigledno nije povezan s liječenjem lamotriginom. Ne preporučuje se ponovno započinjanje liječenja lamotriginom u bolesnika koji su ga prekinuli zbog osipa povezanog s prethodnim liječenjem lamotriginom, osim ako potencijalna korist jasno nadmašuje rizik. Ako bolesnik, tokom primjene lamotrigina, razvije SJS, TEN ili DRESS, u takvih bolesnika liječenje lamotriginom se više nikada ne smije započinjati.

Pojava osipa je također zabilježena i kao dio DRESS-a, poznatog i kao sindrom preosjetljivosti koji se očituje različitim sistemskim simptomima kao što su npr. vrućica, limfadenopatija, edem lica, abnormalne vrijednosti nalaza ispitivanja krvi, jetrene funkcije, bubrežne funkcije i aseptički meningitis (vidi Poglavlje 4.8). Ovaj sindrom može imati različitu kliničku težinu i može, iako rijetko, dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) i multiorganskog zatajavanja. Važno je

napomenuti da se rane manifestacije preosjetljivosti (npr. vrućica i limfadenopatija) mogu javiti iako osip nije prisutan. Ako su prisutni takvi znakovi i simptomi, stanje bolesnika trenutno treba procijeniti te prekinuti s primjenom lamotrigina, ukoliko se ne može utvrditi neka druga etiologija.

U većini slučajeva se aseptički meningitis povlači s prestankom uzimanja lijeka, ali se u određenog broja bolesnika opet javlja ponovnim uvođenjem lamotrigina u terapiju. Kod ponovnog uvođenja lamotrigina simptomi su se brže vraćali i obično bili teži. Bolesnicima koji su u prethodnom liječenju prekinuli s uzimanjem lamotrigina zbog razvoja aseptičkog meningitisa, lamotrigin se ne smije ponovo uvesti u terapiju.

Također, bilo je i prijavljenih slučajeva reakcija fotoosjetljivosti povezanih s primjenom lamotrigina (vidjeti dio 4.8). U nekoliko slučajeva je došlo do nuspojava kod primjene visoke doze (400 mg ili više), pri povišenju doze ili brzom titraciji naviše. Ako se u bolesnika, koji pokazuju znakove fotoosjetljivosti (kao što su pretjerane opekline od sunca), posumnja na fotoosjetljivost povezanu s lamotriginom, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ako se nastavak liječenja lamotriginom smatra kliničkim opravdanim, bolesniku je potrebno savjetovati da izbjegava izlaganje suncu i umjetnom UV svjetlu te poduzme zaštitne mjere (npr. nošenje zaštitne odjeće i primjenu proizvoda za zaštitu kože od sunca).

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljen je HLH (vidjeti dio 4.8). HLH karakteriziraju znakovi i simptomi kao što su vrućica, osip, neurološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, visoke serumske vrijednosti feritina, hipertrigliceridemija te poremećaji jetrene funkcije i koagulacije. Simptomi se obično javljaju unutar 4 tjedna od početka liječenja. HLH može biti opasan po život.

Bolesnike treba upozoriti na simptome povezane s HLH-om te im treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se tokom liječenja lamotriginom pojavi bilo koji od tih simptoma.

Potrebno je odmah ocijeniti bolesnike u kojih se pojave navedeni znakovi i simptomi te razmotriti dijagnozu HLH-a. Primjenu lamotrigina treba odmah prekinuti, osim u slučajevima u kojima se može utvrditi neka druga etiologija.

Kliničko pogoršanje i rizik od samoubistva

Suicidalne ideje i ponašanje su prijavljeni u bolesnika liječenih AED-ima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja AED-a je također pokazala malo povišen rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika izazvanog lamotriginom.

Stoga je potrebno pratiti bolesnike zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja te je potrebno razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njegovateljima bolesnika) se savjetuje potražiti medicinski savjet, ako se pojave znakovi suicidalnih ideja i ponašanja.

U bolesnika s bipolarnim poremećajem može doći do pogoršanja depresivnih simptoma i /ili pojave suicidalnosti, bez obzira da li uzimaju lijekove za bipolarni poremećaj, uključujući lamotrigin. Stoga, bolesnici koji uzimaju lamotrigin za bipolarni poremećaj moraju se pomno pratiti radi kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i suicidalnosti, naročito na početku liječenja ili u trenutku promjena doze. Pojedini bolesnici, kao što su osobe s anamnezom suicidalnog ponašanja ili misli, mlađe odrasle osobe i bolesnici koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja, mogu biti pod povišenim rizikom od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, te trebaju biti pažljivo praćeni tokom liječenja.

Potrebno je razmotriti promjene terapijskog režima, uključujući mogući prekid uzimanja lijeka, u bolesnika s anamnezom kliničkog pogoršanja (uključujući razvoj novih simptoma) i/ili pojavom suicidalnih ideja/ponašanja, naročito ako su ovi simptomi teški, imaju nagli nastup, te ako nisu bili dio bolesnikovih simptoma prilikom javljanja ljekaru.

Hormonski kontraceptivi

Učinci hormonskih kontraceptiva na djelotvornost lamotrigina

Dokazano je da kombinacija etinilestradiola/levonorgestrela (30 µg/150 µg) otprilike dvostruko povećava klirens lamotrigina što rezultira sniženim vrijednostima lamotrigina (vidi Poglavlje 4.5). Sniženje vrijednosti lamotrigina se povezuje s gubitkom kontrole napadaja. Nakon titracije doze, više doze održavanja lamotrigina (za čak dvostruko), biti će potrebne u većini slučajeva za postizanje maksimalnog terapijskog odgovora. Kada se prekida primjena hormonskih kontraceptiva, klirens lamotrigina može biti prepolovljen. Povišene koncentracije lamotrigina mogu biti povezane s nuspojavama ovisnim o dozi. S obzirom na spomenuto, potrebno je adekvatno pratiti bolesnike.

U žena koje ne uzimaju induktor metabolizma lamotrigina, a uzimaju hormonski kontraceptiv koji uključuje jednu sedmicu neaktivnog liječenja, tokom tog *neaktivnog tjedna* doći će do postepenog prolaznog povećanja koncentracije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.2). Varijacije u vrijednostima lamotrigina u ovakvim slučajevima mogu biti povezane s nuspojavama. Stoga je potrebno razmotriti primjenu kontracepcije bez sedmice neaktivne terapije, kao terapiju "prve linije" (na primjer, stalna primjena hormonskih kontraceptiva ili nehormonskih metoda).

Interakcije između drugih oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja i lamotrigina nisu proučavane, iako mogu slično uticati na farmakokinetičke parametre lamotrigina.

Učinci lamotrigina na djelotvornost hormonskih kontraceptiva

Ispitivanje interakcije u 16 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da prilikom istovremene primjene lamotrigina i hormonskih kontraceptiva (kombinacije etinilestradiola/ levonorgestrela) dolazi do umjerenog porasta klirensa levonorgestrela i promjena serumskih razina FSH i LH (vidi Poglavlje 4.5). Nije poznat efekat ovih promjena na ovulacijsku funkciju jajnika. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da te promjene uzrokuju smanjenu učinkovitost kontraceptiva u nekih bolesnica koje uzimaju hormonske kontraceptive istovremeno s lamotriginom. Stoga bolesnicama treba napomenuti da odmah prijave promjene u menstrualnom ciklusu, npr. probojnog krvarenja.

Dihidrofolat-reduktaza

Lamotigin ima slab inhibicijski efekat na reduktazu dihidrofolne kiseline. Stoga, postoji mogućnost interferencije s metabolizmom folata tokom dugotrajne terapije (vidi Poglavlje 4.6). Međutim, tokom produženog doziranja u ljudi, lamotigin nije uzrokovao značajne promjene u koncentraciji hemoglobina, srednjem korpuskularnom volumenu ili koncentracijama folata u serumu i u eritrocitima do 1 godine primjene, niti promjene koncentracije folata u eritrocitima do 5 godina primjene lijeka.

Zatajenje bubrega

U studijama jednokratnih doza na ispitanicima s krajnjim stadijem zatajenja bubrega, koncentracije lamotrigina u plazmi nisu se značajno promijenile. Međutim, očekuje se nakupljanje glukuronidnog metabolita, stoga je potreban oprez u liječenju bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Bolesnici koji uzimaju druge pripravke koji sadrže lamotrigin

Lamotrigin se ne smije primjenjivati u bolesnika koji se trenutno liječe s nekim drugim pripravkom koji sadrži lamotrigin bez konsultacija s ljekarom.

EKG tipa Brugada sindroma i drugi poremećaji srčanog ritma i provodljivosti

U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljeni su aritmogeni poremećaji ST-segmenta i T-vala te obrazac na EKG-u tipičan za Brugada sindrom. Na temelju nalaza *in vitro*, lamotrigin bi pri terapijski relevantnim koncentracijama mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i inducirati proaritmiju u bolesnika sa srčanom bolešću. Lamotrigin djeluje kao slabi antiaritmik razreda IB s pridruženim potencijalnim rizicima od ozbiljnih ili smrtonosnih srčanih događaja. Istodobna primjena drugih blokatora natrijevih kanala može dodatno povećati rizik (vidjeti dio 5.3). U temeljitom ispitivanju uticaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama do 400 mg/dan nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) niti doveo do produženja QT intervala u zdravih osoba. Primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti u bolesnika s klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom srčanom bolešću, kao što su Brugada sindrom ili druge srčane kanalopatije, zatajenje srca, ishemijska bolest srca, srčani blok ili ventrikularne aritmije. Ako je primjena lamotrigina u tih bolesnika klinički opravdana, potrebno je razmotriti konsultacije s kardiologom prije uvođenja liječenja lamotriginom.

Pomoćne supstance

Arvind tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcije glukoze/galaktoze ne smiju primjenjivati ovaj lijek.

Razvoj djece

Nema podataka o učinku lamotrigina na rast, seksualno sazrijevanje, te kognitivni, emocionalni i bihevioralni razvoj djece.

Mjere opreza koje se odnose na epilepsiju

Kao i kod drugih AED-a, naglo povlačenje lamotrigina može izazvati povratak napada ('rebound' efekat). Doza lamotrigina se mora postepeno snižavati tokom razdoblja od dvije sedmice, osim ako pitanja sigurnosti (na primjer osip), ne zahtijevaju nagli prekid.

U literaturi postoje podaci koji potvrđuju da teške konvulzije, uključujući status epilepticus, mogu dovesti do rhabdomiolize, multiorganske disfunkcije, te diseminirane intravaskularne koagulacije, ponekad s fatalnim ishodom. Pojavili su se slični slučajevi vezani uz primjenu lamotrigina.

Može se primijetiti klinički značajno pogoršanje učestalosti napada umjesto poboljšanja. U bolesnika s više od jednog tipa napada, primijećeni pozitivni učinci kontrole za jedan tip napada moraju se usporediti s obzirom na svako primijećeno pogoršanje u drugom tipu napada.

Mioklonički napadi mogu se pogoršati primjenom lamotrigina.

Pojedini podaci ukazuju da je odgovor na kombinaciju s induktorima enzima slabiji nego na kombinaciju s antiepilepticima koji ne induciraju enzime. Razlog nije jasan.

Kod djece koja uzimaju lamotrigin za liječenje tipičnog apsans napada, možda neće biti moguće u svih bolesnika održati djelotvornost.

Mjere opreza koje se odnose na bipolarni poremećaj

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcijske studije provedene su samo u odraslih pacijenata.

Uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronil transferaze (UGT) su prepoznate kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Lijekovi koji induiraju ili inhibiraju glukuronidaciju mogu, stoga, uticati na prividni klirens lamotrigina. Jaki ili umjereni induktori enzima citohroma P450 3A4 (CYP3A4), koji su poznati po tome da induciraju UGT, mogu također pojačati metabolizam lamotrigina.

Nema dokaza da lamotrigin uzrokuje klinički značajnu indukciju ili inhibiciju enzima citohroma P450. Lamotrigin može inducirati vlastiti metabolizam, ali je učinak umjeren i vjerojatno neće imati značajnih kliničkih posljedica.

Oni lijekovi za koje je dokazano da imaju klinički relevantan uticaj na koncentraciju lamotrigina navedeni su u Tablici 6. Posebne upute za doziranje ovih lijekova su dostupne u dijelu 4.2. Osim toga, ova tablica navodi one lijekove za koje se pokazalo da imaju malo ili nimalo uticaja na koncentraciju lamotrigina. Općenito se ne bi moglo očekivati da istodobna primjena takvih lijekova rezultira kliničkim utjecajem. Međutim, treba razmotriti bolesnike čija je epilepsija posebno osjetljiva na fluktuacije koncentracije lamotrigina.

Tablica 6. Učinci lijekova na koncentraciju lamotrigina

Lijekovi koji povećavaju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji smanjuju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji imaju slabo ili nimalo uticaja na koncentraciju lamotrigina
Valproat	Atazanavir/Ritonavir* Karbamazepin Etinilestradiol/Levonorgestrel u kombinaciji* Lopinavir/Ritonavir Fenobarbiton Fenitoin Primidon Rifampicin	Aripiprazol Bupropion Felbamat Gabapentin Lakozamid Levetiracetam Litij Olanzapin Okskarbazepin Paracetamol Perampanel Pregabalin Topiramet Zonisamid

* Za smjernice o doziranju (vidi Poglavlje 4.2), a za žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju vidjeti Hormonski kontraceptivi u Poglavlju 4.4

Interakcije koje uključuju antiepileptike

Valproat, koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, smanjuje metabolizam lamotrigina te

povećava, skoro dvostruko, prosječni poluživot lamotrigina. U bolesnika koji istovremeno primaju terapiju s valproatom, potrebno je primjenjivati odgovarajuće liječenje (vidi Poglavlje 4.2).

Pojedini AED-i (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) koji induciraju enzime citohorma P450, također induciraju UGT, te stoga povećavaju metabolizam lamotrigina. U bolesnika koji istovremeno primaju terapiju fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili primidonom, potrebno je primijeniti odgovarajući način liječenja (vidi poglavlje 4.2).

Zabilježeni su simptomi od strane centralnog nervnog sistema, uključujući omaglicu, ataksiju, diplopiju, zamućen vid i mučninu u bolesnika koji uzimaju karbamazepin nakon uvođenja lamotrigina. Spomenute su nuspojave obično nestale nakon smanjenja doze karbamazepina. Sličan efekat je zabilježen i u ispitivanju lamotrigina i okskarbazepina u zdravih dobrovoljaca, ali nije ispitivan efekat smanjivanja doze.

U literaturi su zabilježeni slučajevi sniženih vrijednosti lamotrigina, kada je lamotrigin davan u kombinaciji s okskarbazepinom. Međutim, u prospektivnoj studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima, uz primjenu doza od 200 mg lamotrigina i 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin nije promijenio metabolizam lamotrigina i lamotrigin nije promijenio metabolizam okskarbazepina. Stoga, kod bolesnika koji primaju istovremenu terapiju s okskarbazepinom, potrebno je primijeniti režim liječenja za dodatnu terapiju lamotriginom bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina (vidi Poglavlje 4.2).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, pokazalo se da istovremena primjena felbamata (1200 mg dvaput dnevno), a lamotriginom (100 mg dvaput dnevno 10 dana) nema klinički značajne učinke na farmakokinetiku lamotrigina.

Na temelju retrospektivne analize razina u plazmi u bolesnika koji su primali lamotrigin i sa i bez gabapentina, gabapentin nije pokazao promjenu prividnog klirensa lamotrigina.

Potencijalne interakcije između levetiracetama i lamotrigina ocjenjivane su procjenom koncentracija u serumu obaju lijekova tokom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja. Ovi podaci ukazuju da lamotrigin ne utiče na farmakokinetiku levetiracetama i da levetiracetam ne utiče na farmakokinetiku lamotrigina.

Na najniže koncentracije lamotrigina, pri stanju dinamičke ravnoteže, nije uticala istovremena primjena pregabalina (200 mg, tri puta dnevno). Ne postoje farmakokinetičke interakcije između lamotrigina i pregabalina.

Primjena topiramata nije rezultirala promjenama u koncentracijama lamotrigina u plazmi. Primjena lamotrigina rezultirala je porastom od 15% u koncentracijama topiramata.

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

Koncentracije lamotrigina u plazmi nisu bile pod uticajem istovremene primjene lakozamida (200, 400 ili 600 mg/dan) u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s parcijalnim epileptičkim napadima.

U skupnoj analizi podataka iz tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja koja su ispitivala

kombinirani perampanel u bolesnika s parcijalnim epileptičkim napadajima i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, najviša pocijenjena doza perampanela (12 mg/dan) povećala je klirens lamotrigina za manje od 10%.

Iako su prijavljene promjene u koncentracijama drugih AED-a u plazmi, kontrolirane studije nisu pokazale da lamotigin utiče na koncentracije istovremeno primjenjenih AED-a u plazmi. Dokazi iz *in vitro* studija pokazuju da lamotigin ne dislocira druge AED-e s mjesta vezanja na proteine.

Interakcije koje uključuju druge psihoaktivne lijekove

Farmakokinetika litija nakon primjene 2 g bezvodnog litij glukonata, koji je primjenjivan dva puta dnevno tokom šest dana, u 20 zdravih osoba, nije se promijenila istovremenom primjenom 100 mg/dan lamotrigina.

Višestruke oralne doze bupropiona nisu imale statistički značajne učinke na farmakokinetiku jednokratne doze lamotrigina u 12 osoba, te su pokazale samo blagi porast AUC-a lamotrigina glukuronida.

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima, 15 mg olanzapina snizilo je AUC i C_{max} lamotrigina za prosječno 24% odnosno 20%. Lamotigin u dozi od 200 mg nije imao uticaja na farmakokinetiku olanzapina.

Višestruke oralne doze lamotrigina od 400 mg dnevno nisu imale klinički značajan efekat na farmakokinetiku jednokratne doze od 2 mg risperidona na 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Nakon istovremene primjene 2 mg risperidona s lamotriginom, 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je somnolenciju, u usporedbi s jednim ispitanikom od 20 kada je risperidon davan sam, odnosno niti jednim kada je lamotigin primjenjivan sam.

U ispitivanju u 18 odraslih bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su dobivali utvrđeni režim lamotrigina (100-400 mg/dan), doze aripiprazola su se povećavale od 10 mg/dan do ciljnih 30 mg/dan u periodu od 7 dana te održavane jednom dnevno tokom sljedećih 7 dana. Primijećeno je prosječno smanjenje od oko 10% vrijednosti C_{max} i AUC lamotrigina.

In vitro ispitivanja pokazali su da je stvaranje lamotiginovog primarnog metabolita, 2-N-glukuronida, bilo minimalno inhibirano istovremenom inkubacijom s amitriptilnom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom. Ova ispitivanja su, također, pokazala da nije vjerojatno da se metabolizam lamotrigina inhibira klozapinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertralinom ili trazodonom. Nadalje, ispitivanje metabolizma bufuralola, na preparatima mikrosoma ljudske jetre, pokazala je da lamotigin ne smanjuje klirens lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2D6.

Interakcije koje uključuju hormonske kontraceptive

Učinak hormonskih kontraceptiva na farmakokinetiku lamotrigina

U ispitivanju 16 ženskih dobrovoljaca, doziranje od 30 µg etinilestradiola/150 µg levonorgestrela u kombiniranoj oralnoj kontracepcijskoj tableti uzrokovala je gotovo dvostruki porast oralnog klirensa lamotrigina, što je rezultiralo prosječnim sniženjem od 52% za AUC i 39% za C_{max} lamotrigina. Serumske koncentracije lamotrigina postepeno su rastle tokom *neaktivne sedmice* (tzv. „sedmica bez pilule“) pri čemu su koncentracije lamotrigina prije doze na kraju *neaktivne sedmice* bile dvostruko veće nego tokom aktivnog uzimanja hormonskih kontraceptiva (vidi Poglavlje 4.4). Nije

potrebno prilagođavanje doze prema smjernicama preporučenog povećanja doze za lamotrigin na osnovu same primjene hormonskih kontraceptiva, već će biti potrebno povišenje ili sniženje doze održavanja lamotrigina u većini slučajeva kada se počinje ili prekida s hormonskim kontraceptivima (vidjeti Poglavlje 4.2).

Efekat lamotrigina na farmakokinetiku hormonskih kontraceptiva

U ispitivanju 16 ženskih dobrovoljaca, doza od 300 mg lamotrigina u stanju stabilne dinamičke ravnoteže nije uticala na farmakokinetiku komponente etinilestradiola u kombiniranoj kontracepcijskoj tableti, ali je zabilježen blagi porast oralnog klirensa levonorgestrela što je rezultiralo smanjenjem AUC levonorgestrela za 19% i C_{max} za 12%. Mjerenja FSH, LH i estradiola u serumu tokom ispitivanja pokazala su određeni stepen gubitka supresije hormonske aktivnosti jajnika u nekih ispitanica, iako mjerenja progesterona nisu ukazivala na hormonski dokaz ovulacije u u bilo koje od 16 ispitanica. Nije poznat efekat blagog porasta klirensa levonorgestrela i promjena serumskih razina FSH i LH na ovulacijsku aktivnost jajnika (vidi poglavlje 4.4). Nisu ispitivani učinci različitih doza lamotrigina osim doze od 300 mg/dan, niti su provedena ispitivanja drugih hormonskih pripravaka za žene.

Interakcije koje uključuju druge lijekove

U ispitivanju na 10 muških dobrovoljaca, rifampicin je povećao klirens, te smanjio poluživot lamotrigina zbog indukcije jetrenih enzima odgovornih za glukuronidaciju. U bolesnika na istovremenoj terapiji s rifampicinom, potrebno je primijeniti odgovarajući način liječenja (vidi Poglavlje 4.2).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, lopinavir/ritonavir su otprilike prepолоvili koncentracije lamotrigina u plazmi, vjerojatno putem indukcije glukuronidacije. U bolesnika na istovremenoj terapiji lopinavirom/ritonavirirom, potrebno je primijeniti odgovarajući način liječenja (vidi Poglavlje 4.2).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima atazanavir/ ritonavir (300 mg/100 mg) 9 dana, smanjili su lamotriginu (jedna doza od 100 mg) plazmatski AUC u prosjeku za 32% i C_{max} u prosjeku za 6%. . U pacijenata koji primaju istovremeno atazanavir/ ritonavir, potrebno je primijeniti odgovarajući način liječenja (vidi Poglavlje 4.2).

U ispitivanju u odraslih zdravih dobrovoljaca, paracetamol u dozi od 1 g (četiri puta dnevno) u prosjeku je smanjio AUC lamotrigina u plazmi za 20% i C_{min} za 25%.

In vitro podaci pokazuju da je lamotrigin, ali ne i metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor OCT 2 na potencijalno kliničke relevantne koncentracije. Ovi podaci pokazuju da je *in vitro* lamotrigin jači inhibitor OCT2 od cimetidina s vrijednostima IC_{50} od 53.8 μM i 186 μM . Istovremena primjena lamotrigina s lijekovima koji se izlučuju urinom, a koji su supstrati za OCT2 (npr. metformin, gabapentin i vareniklin) može rezultirati povećanjem plazmatske koncentracije ovih lijekova. Klinički značaj ovoga nije bio jasno definiran, no mora se posebno pripaziti u bolesnika koji istovremeno uzimaju ove lijekove.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Opšti rizik povezan s antiepilepticima

Ženama u reproduktivnoj dobi je potrebno pružiti specijalistički savjet. Antiepileptičko liječenje mora se revidirati kada žena planira trudnoću. Nagli prekid liječenja antiepilepticima se treba izbjegavati jer može dovesti do iznenadnih napadaja s ozbiljnim posljedicama po majku i dijete.

Monoterapija se treba primjenjivati kad god je to moguće jer terapija višestrukim AED-ima može biti povezana s višim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o pridruženim antiepilepticima.

Rizik povezan s lamotriginom

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama izloženih lamotriginu u monoterapiji tokom prvog tromjesečja trudnoće (više od 8700 trudnica) ne upućuje na znatno povišenje rizika od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne. Ispitivanja na životinjama su pokazala razvojnu toksičnost (vidjeti Poglavlje 5.3).

Ako je liječenje lamotriginom neophodno tokom trudnoće, preporuča se davanje najnižih mogućih terapijskih doza.

Lamotrigin je slabi inhibitor dihidrofolat reduktaze te teoretski može dovesti do povećanog rizika od embrio-fetalnog oštećenja smanjujući razine folne kiseline. Treba imati na umu potrebu za dodatnim unosom folne kiseline u slučaju planiranja trudnoće i u ranoj trudnoći.

Fiziološke promjene tokom trudnoće mogu uticati na razine lamotrigina i/ili terapijski učinak. Postoje izvještaji o sniženim plazmatskim vrijednostima lamotrigina u plazmi tokom trudnoće s potencijalnim rizikom od gubitka kontrole napada . Nakon poroda, vrijednosti lamotrigina mogu se rapidno povisiti, s rizikom od nastanka nuspojava povezanih s dozom. Zato se koncentracije lamotrigina u serumu moraju pratiti prije, tokom i nakon trudnoće, kao i kratko vrijeme nakon poroda. Prema potrebi, doza se mora prilagoditi za održavanje koncentracija lamotrigina u serumu na istoj razini kao i prije trudnoće ili prilagoditi prema kliničkom odgovoru. Nadalje, nakon poroda moraju se pratiti nuspojave koje bi mogle biti povezane s dozom lijeka.

Dojenje

Zabilježeno je da lamotrigin prelazi u majčino mlijeko u visoko varijabilnim koncentracijama što rezultira u ukupnim razinama lamotrigina kod dojenčadi do otprilike 50% razine lamotrigina kod majke. Stoga, kod neke dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom, serumske koncentracije lamotrigina mogu doseći razine pri kojima se javlja farmakološki učinak.

Potencijalnu dobit dojenja treba odvagovati u odnosu na potencijalne rizike od nuspojava u dojenčadi. Ako žena odluči dojiti tokom terapije lamotriginom, potrebno je pratiti dojenče zbog mogućih nuspojava, kao što su sedacija, osip i malen prirast tjelesne težine.

Plodnost

Pokusi na životinjama nisu otkrili oštećenja plodnosti izazvana lamotriginom (vidi Poglavlje 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ – Trigonik! - Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

S obzirom da postoje individualne varijacije u reakciji na sve oblike terapija AED-ima, bolesnici koji uzimaju lamotrigin za liječenje epilepsije moraju se posavjetovati s ljekarom o specifičnim pitanjima glede upravljanja vozilima i epilepsije.

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Dvije studije na dobrovoljcima su pokazale da se efekat lamotrigina na finu vizualnu koordinaciju motorike, pokrete očiju, ljučenje tijela i subjektivni sedacijski efekat nije razlikovao od učinka placeba.

U kliničkim ispitivanjima nuspojava lamotrigina zabilježene su neurološke nuspojave kao npr. omaglica i smetnje vida (diplopija). Stoga, bolesnici moraju vidjeti kako terapija lamotriginom utječe na njih prije upravljanja vozilima ili mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave za indikacije epilepsije i bipolarnog poremećaja temelje se na dostupnim podacima iz kontroliranih kliničkih ispitivanja i ostalih kliničkih iskustava, te su prikazane u tablici u nastavku. Kategorije učestalosti izvedene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja (monoterapija epilepsije (oznaka †) i bipolarni poremećaj (oznaka§)). Gdje se kategorije učestalosti razlikuju među podacima iz kliničkih ispitivanja epilepsije i bipolarnog poremećaja prikazana je najkonzervativnija učestalost. Međutim, kada nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, kategorije učestalosti su dobivene iz ostalih kliničkih iskustava.

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti pojavljivanja: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10,000$) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Nuspojava</u>	<u>Učestalost</u>
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	hematološke abnormalnosti ¹ uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu	<u>Vrlo rijetko</u>
	hemofagocitna limfocitocitoza (HLH) (vidjeti dio 4.4.)	<u>Vrlo rijetko</u>
	limfadenopatija ¹ , pseudolimfom	<u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji imunološkog sistema</u>	sindrom preosjetljivosti ²	<u>Vrlo rijetko</u>
	hipogamaglobulinemija	<u>Nepoznato</u>
<u>Psijijatrijski poremećaji</u>	agresija, razdražljivost	<u>Često</u>
	konfuzija, halucinacije, tikovi (motorički i/ili glasovni tikovi)	<u>Vrlo rijetko</u>
	noćne more	<u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	glavobolja ^{†§}	<u>Vrlo često</u>
	somnolencija ^{†§} , omaglica ^{†§} , tremor [†] , nesanica [†] , agitiranost [§]	<u>Često</u>
	ataksija [†]	<u>Manje često</u>
	nistagmus [†] , aseptični meningitis (vidjeti dio 4.4.)	<u>Rijetko</u>

	nestabilnost, poremećaji pokreta, pogoršanje Parkinsonove bolesti ³ , ekstrapiramidni učinci, koreoatetoza [†] , porast učestalosti napadaja	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji oka</u>	diplopija [†] , zamućen vid [†] konjunktivitis	<u>Manje često</u> <u>Rijetko</u>
<u>Poremećaji probavnog sistema</u>	mučnina [†] , povraćanje [†] , proljev [†] , suha usta [§]	<u>Često</u>
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	zatajenje jetre, disfunkcija jetre ⁴ , povišene vrijednosti jetrenih enzima	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	osip na koži ^{5 †§} alopecija, reakcija fotoosjetljivosti Stevens-Johnsonov sindrom [§] toksična epidermalna nekroliza reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima	<u>Vrlo često</u> <u>Manje često</u> <u>Rijetko</u> <u>Vrlo rijetko</u> <u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>	artralgija [§] reakcije slične lupusu	<u>Često</u> <u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</u>	Tubulointersticijski nefritis, sindrom tubulointersticijskog nefritisa i uveitisa	<u>Nepoznato</u>
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	umor [†] , bol [§] , bol u leđima [§]	<u>Često</u>

Opis odabranih nuspojava

1. Hematološke abnormalnosti i limfadenopatija mogu ili ne moraju biti povezane s reakcijom na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) / sindromom preosjetljivosti (vidjeti: Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi i Poremećaji imunološkog sustava).

2. Osip je također prijavljen kao dio sindroma preosjetljivosti, povezanog s različitim sistemskim simptomima kao što su vrućica, limfadenopatija, edem lica i abnormalnosti krvi, jetrene i bubrežne funkcije. Sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine te može, rijetko, dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije i multiorganskog zatajenja. Važno je napomenuti da rane manifestacije preosjetljivosti (na primjer, vrućica, limfadenopatija), mogu biti prisutne, iako osip nije vidljiv. Ako su prisutni takvi znakovi i simptomi, stanje bolesnika se mora odmah procijeniti, a primjena lamotrigina prekinuti, ukoliko se ne može utvrditi neka druga etiologija reakcije preosjetljivosti.

3. O ovim se učincima izvještavalo tokom ostalih kliničkih iskustava. Prijavljeno je da lamotrigin može pogoršati simptome parkinsonizma u bolesnika s postojećom Parkinsonovom bolešću, a zabilježeni su i izolirani slučajevi ekstrapiramidnih učinaka te koreoatetoze kod bolesnika bez ove bolesti.

4. Disfunkcija jetre obično je povezana s reakcijama preosjetljivosti, ali prijavljeni su izolirani slučajevi bez jasnih znakova preosjetljivosti.

5. Tokom kliničkih ispitivanja u odraslih osoba osip na koži se pojavio u 8-12% ispitanika koji su uzimali lamotrigin te u 5-6% ispitanika na placebo. U 2% bolesnika, zbog osipa na koži, došlo je do prekida liječenja lamotriginom. Osip, izgledom obično makulopapularni, općenito se pojavljuje unutar 8 sedmica od početka liječenja i rješava se prekidom uzimanja lamotrigina (vidjeti Poglavlje 4.4).

Prijavljeni su ozbiljni, potencijalno po život opasni osipi na koži, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Iako se većina oporavi nakon prekida liječenja lamotriginom, pojedini bolesnici imaju ireverzibilne ožiljke, a postoje i rijetki smrtni slučajevi (vidjeti Poglavlje 4.4).

Ukupni rizik od pojave osipa doima se usko povezan s:

- visokim početnim dozama lamotrigina te prekoračenjem preporučene eskalacije doze lamotrigina (vidjeti Poglavlje 4.2)
- istovremenom primjenom valproata (vidjeti Poglavlje 4.2).

Prijavljeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju u bolesnika na dugotrajnom liječenju lamotriginom. Nije poznat točan mehanizam uticaja lamotrigina na metabolizam kostiju.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Prijavljen je akutni unos doza 10 do 20 puta viših od najveće terapijske doze, uključujući smrtno slučajevne. Predoziranje je rezultiralo simptomima koji uključuju nistagmus, ataksiju, poremećaj svijesti, generalizirane toničko-kloničke grčeve (grand mal napadaj) i komu. U predoziranih bolesnika također su uočeni proširenje QRS kompleksa (kašnjenje intraventrikularnog provođenja) i

produženje QT intervala. Proširenje QRS kompleksa veće od 100 ms može biti povezano s težim stupnjem toksičnosti.

Liječenje

U slučaju predoziranja, bolesnik se mora primiti u bolnicu te mu se mora pružiti odgovarajuće suportivno liječenje. Ako je indicirano, potrebno je provesti liječenje s ciljem smanjenja apsorpcije (aktivni ugljen). Daljnje liječenje treba provoditi kako je klinički indicirano, uzimajući u obzir potencijalne učinke na srčanu provodljivost (vidjeti Poglavlje 4.4). Može se razmotriti primjena intravenskih lipida za liječenje kardiotoksičnosti koja nedovoljno dobro odgovara na natrijev bikarbonat. Ne postoji iskustvo s hemodijalizom kao metodom liječenja predoziranja. U šest dobrovoljaca sa zatajenjem bubrega, 20% lamotrigina bilo je uklonjeno iz tijela tokom 4-satne hemodijalize (vidjeti Poglavlje 5.2.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: ostali antiepileptici.

ATC klasifikacija: N03AX09

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja

Rezultati farmakoloških studija ukazuju da je lamotrigin o primjeni i naponu ovisan blokator natrijevih kanala reguliranih naponom. Inhibira postojano repetitivno „okidanje“ neurona te inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitter koji igra ključnu ulogu u stvaranju epileptičnih konvulzija). Ovi učinci vjerojatno sudjeluju u antikonvulzivnim svojstvima lamotrigina.

Za razliku od toga, mehanizam putem kojeg lamotrigin ima terapijsko djelovanje u bipolarnom poremećaju nije utvrđen, iako se interakcija s natrijevim kanalima reguliranim naponom čini važnom.

Farmakodinamski efekti

U ispitivanjima evaluacije efekata lijekova na centralni nervni sistem, efekat primjene 240 mg lamotrigina u zdravih dobrovoljaca nije se razlikovao od placeba, dok je primjena 1000 mg fenitoina, odnosno 10 mg diazepama značajno narušila finu vizualnu koordinaciju motorike i očne pokrete, povećala je ljuljanje tijela i subjektivni osjećaj sediranosti.

U drugom ispitivanju, jednokratne oralne doze od 600 mg karbamazepina su značajno narušile finu vizualnu koordinaciju motorike i očne pokrete, s povećanjem zanošenja tijela i porastom srčane frekvencije, dok se učinci lamotrigina u dozi od 150 i 300 mg nisu razlikovali od placeba.

Ispitivanje učinka lamotrigina na srčanu provodljivost

U ispitivanju provedenom sa zdravim odraslim dobrovoljcima procjenjivao se učinak ponovljenih doza lamotrigina (do 400 mg/dan) na srčanu provodljivost, što se ocjenjivalo uz pomoć 12-kanalnog EKG-a. Nije bilo klinički značajnog učinka lamotrigina na QT interval u usporedbi s placebom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција epizoda promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim poremećajem

Učinak lamotrigina u prevenciji epizoda promjena raspoloženja u bolesnika s bipolarnim I poremećajem ocjenjivan je u dvije studije.

Studija SCAB2003 bila je multicentrična, dvostruko slijepa, dvostruko maskirana, placebom i litijem kontrolirana, randomizirana procjena fiksne doze u dugotrajnoj prevenciji relapsa i recidiva depresije i/ili manije u bolesnika s bipolarnim poremećajem, koji su nedavno ili su trenutno imali veliku depresivnu epizodu. Kada su jednom stabilizirani uz primjenu monoterapije lamotriginom ili u kombiniranoj terapiji, pacijenti su slučajnim odabirom svrstani u jednu od pet grupa liječenja: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dan), litij (serumske vrijednosti od 0,8 do 1,1 mmol/L) ili placebo maksimalno 76 sedmica (18 mjeseci). Primarni ishod ispitivanja bio je „vrijeme do intervencije na epizodu promjene raspoloženja (TIME od engl. Time to Intervention for a Mood Episode), gdje su intervencije bile dodatna farmakoterapija ili elektrokonvulzivna terapija (EKT). Studija SCAB2006 imala je sličan dizajn kao studija SCAB2003, ali se od nje razlikovala u procjeni fleksibilne doze lamotrigina (100 do 400 mg/dan), te je uključivala bolesnike s bipolarnim I poremećajem, koji su nedavno ili upravo imali maničnu epizodu. Rezultati su prikazani u tablici 7.

Tablica 7.: Sažetak rezultata iz studija koje su ispitivale efekat lamotrigina u prevenciji epizoda promjene raspoloženja u bolesnika s bipolarnim I poremećajem

Proporcija bolesnika bez događaja u 76.sedmici						
	Studija SCAB2003 Bipolarni I poremećaj			Studija SCAB2006 Bipolarni I poremećaj		
Kriteriji uključivanja	Velika depresivna epizoda			Velika manična epizoda		
	Lamotrigin	Litij	Placebo	Lamotrigin	Litij	Placebo
Bez intervencije	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
„Log“ ocjenjivački test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
p-vrijednosti						
Bez depresije	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
„Log“ ocjenjivački test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
p-vrijednosti						
Bez manije	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
„Log“ ocjenjivački test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-
p-vrijednosti						

U suportivnoj analizi vremena do prve depresivne epizode i vremena do prve manične/hipomanične epizode ili kombinirane epizode, bolesnici liječeni lamotriginom imali su značajno duže vrijeme do prve depresivne epizode u odnosu na bolesnike na placebo, a razlika u liječenju s obzirom na vrijeme do manične/hipomanične ili kombinirane epizode nije bila statistički značajna.

Djelotvornost lamotrigina u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja nije adekvatno ispitivan.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 1 do 24 mjeseca

Djelotvornost i sigurnost kombinirane terapije u parcijalnim napadima u bolesnika u dobi od 1 do 24 mjeseca ocjenjivale su se u malom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju

prekidanja terapije. Liječenje je započelo 177 ispitanika, s titracijom doze sličnom kao za djecu u dobi od 2 do 12 godina. Tablete lamotrigina od 2 mg najniža su dostupna jačina, stoga je standardni način doziranja u pojedinim slučajevima prilagođen tokom faze titracije (na primjer, primjenom tablete od 2 mg svaki drugi dan kada je izračunata doza bila niža od 2 mg). Vrijednosti u serumu mjerene su na kraju 2. sedmice titracije te je daljnja doza bila ili snižena ili nije povišena ako je koncentracija prelazila 0,41 µg/ml, očekivanu koncentraciju u odraslih osoba u toj vremenskoj tački. Sniženje doze do 90% bilo je potrebno u pojedinim bolesnika na kraju 2. sedmice. Trideset osam bolesnika koji su odgovorili na liječenje (smanjenje u učestalosti konvulzija za > 40%) bilo je randomizirano u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je nastavila primati lamotrigin. Udio ispitanika s neuspješnim liječenjem bio je 84% (16/19) u skupini koja je primala placebo i 58% (11/19) u skupini koja je primala lamotrigin. Razlika nije bila statistički značajna: 26,3%, 95% CI: -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

Ukupno je 256 ispitanika u dobi od 1 do 24 mjeseca bilo izloženo lamotriginu u rasponu doza od 1 do 15 mg/kg/dan u trajanju do 72 sedmice. Profil sigurnosti lamotrigina u djece u dobi od 1 mjeseca do 2 godine bio je sličan kao u starije djece, osim klinički značajnog pogoršanja napada ($\geq 50\%$), koje je bilo prijavljeno češće u djece mlađe od 2 godine (26%) u usporedbi sa starijom djecom (14%).

Lennox-Gastautov sindrom

Nema podataka za monoterapiju u slučaju napada povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom.

Prevenција epizoda promjena raspoloženja u djece (u dobi od 10 do 12 godina) i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina)

U multicentričnom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju ukidanja terapije s paralelnim skupinama, ocjenjivale su se djelotvornost i sigurnost lamotrigina IR kao dodatnog lijeka u terapiji održavanja, u svrhu odgađanja epizoda promjena raspoloženja u muške i ženske djece i adolescenata (dob od 10 do 17 godina), kojima je dijagnosticiran bipolarni poremećaj tipa I, i kojima se stanje bipolarnih epizoda popravilo ili poboljšalo, dok su se liječili lamotriginom u kombinaciji s antipsihoticima ili drugim stabilizatorima raspoloženja. Rezultat primarne analize djelotvornosti (vrijeme do pojave bipolarnog događaja - TOBE, engl. *time to occurrence of a bipolar event*) nije postigao statističku značajnost (p=0,0717), stoga djelotvornost nije dokazana. Dodatno, rezultati za sigurnost su pokazali povećanu stopu prijavljivanja suicidalnog ponašanja u bolesnika liječenih lamotriginom: 5% (4 bolesnika) u skupini liječenoj lamotriginom u usporedbi s 0 bolesnika u skupini koja je primala placebo (vidjeti Poglavlje 4.2.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lamotrigin se brzo i u potpunosti apsorbira iz crijeva bez značajnijeg metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Vršne koncentracije u plazmi postiže za približno 2,5 sata nakon peroralne primjene. Vrijeme za postizanje vršne koncentracije je nešto produljeno nakon obroka, ali obim apsorpcije lijeka se ne mijenja. Postoje značajne interindividualne razlike u vršnim koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže, no intraindividualne varijacije koncentracija su vrlo male.

Distribucija

Za proteine plazme veže se 55% lijeka. Nije vjerovatno da će odvajanje s proteina plazme rezultirati toksičnošću.

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

Biotransformacija

UDP-glukuronil-transferaze prepoznate su kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Lamotrigin može umjereno inducirati vlastiti metabolizam, ovisno o dozi. Međutim, nema dokaza da lamotrigin utječe na farmakokinetiku ostalih antiepileptika, a podaci ukazuju nije vjerovatna pojava interakcije između lamotrigina i lijekova koji se metaboliziraju putem citohroma P450.

Eliminacija

U zdravih odraslih osoba prosječni klirens u stanju dinamičke ravnoteže je 30 ml/min. Klirens lamotrigina je primarno metabolički, s posljedičnim izlučivanjem glukuronidnog metabolita u urinu. Manje od 10% lamotrigina se izlučuje putem urina nepromijenjeno, a oko 2% izlučuje se fecesom. Klirens i poluživot nisu ovisni o dozi. Poluvijek u plazmi kod zdravih dobrovoljaca procijenjen je na oko 33 sata (raspon od 14 do 103 sata). U ispitivanju bolesnika s Gilbertovim sindromom, prosječni klirens bio je smanjen za 32% u odnosu na zdrave osobe, no ipak su vrijednosti bile unutar raspona za populaciju.

Na poluživot lamotrigina uvelike utječe istodobrena primjena drugih lijekova. Prosječni poluživot se smanjuje za oko 14 sati kada se daje s lijekovima koji induciraju glukuronidaciju, kao što su karbamazepin i fenitoin te je povećan do prosječno oko 70 sati kad se istodobno primjenjuju samo s valproatom (vidjeti Poglavlje 4.2).

Linearnost

Farmakokinetika lamotrigina je linearna do 450 mg, najviše ispitivane jednokratne doze.

Posebne skupine bolesnika:

Djeca

Klirens prilagođen prema tjelesnoj masi je viši u djece nego u odraslih, s najvišim vrijednostima u djece do 5 godina. Poluživot lamotrigina je općenito kraći u djece nego u odraslih i iznosi oko 7 sati kad se primjenjuje s lijekovima induktorima enzima, kao što su karbamazepin i fenitoin, i povećava se do prosječnih vrijednosti od 45 do 50 sati kad se istodobno primjenjuju samo s valproatom (vidjeti Poglavlje 4.2).

Djeca od 2 do 26 mjeseci

U 143 bolesna djeteta starosti od 2 do 26 mjeseca, težine 3 do 16 kg, klirens je bio smanjen u usporedbi sa starijom djecom iste tjelesne težine, uz slične oralne doze po kg tjelesne težine, kao u djece starije od 2 godine. Prosječni poluživot je procijenjen na 23 sata u djece mlađe od 26 mjeseci, na lijekovima koji induciraju enzime, 136 sati kod istovremene primjene s valproatom, te 38 sati u onih liječenih bez enzimskih induktora/inhibitora. Inter-individualna varijabilnost za oralni klirens bila je visoka u skupini pedijatrijskih bolesnika od 2 do 26 mjeseci (47%). Predviđene vrijednosti koncentracija u serumu u djece od 2 do 26 mjeseci bile su općenito u istom rasponu kao u starije djece, iako će više C_{max} vrijednosti vjerojatnije biti primijećene kod pojedine djece s tjelesnom težinom ispod 10 kg.

Starije osobe

Rezultati farmakokinetičke analize, uključujući i mlade i starije bolesnike s epilepsijom uključene u ista ispitivanja, pokazali su da se klirens lamotrigina nije promijenio u klinički značajnoj mjeri. Nakon jednokratnih doza, vidljivi klirens se smanjio za 12% s 35 mL/min u dobi od 20 godina na 31 mL/min u 70. godini. Smanjenje nakon 48 sedmica liječenja bilo je 10%; s 41 na 37 mL/min između grupa mladih i starijih osoba. Nadalje, farmakokinetika lamotrigina ispitivana je na 12 zdravih starijih ispitanika nakon jednokratne doze od 150 mg. Prosječni klirens kod starijih (0,39

mL/min/kg) je u rasponu prosječnih vrijednosti klirensa (0,31 do 0,65 mL/min/kg), dobivenih u devet studija mladih odraslih osoba nakon jednokratnih doza od 30 do 450 mg.

Oštećenje bubrega

Dvanaest dobrovoljaca s hroničnim zatajenjem bubrega i daljnjih šest pojedinaca podvrgnutih hemodijalizi dobilo je jednokratnu dozu od 100 mg lamotrigina. Prosječni klirens je bio 0,42 mL/min/kg (hronično zatajenje bubrega), 0,33 mL/min/kg (između hemodijalize) i 1,57 mL/min/kg (tokom hemodijalize), u usporedbi s 0,58 mL/min/kg kod zdravih dobrovoljaca. Prosječni poluživot u plazmi bio je 42,9 sata (kronično zatajenje bubrega), 57,4 sata (između hemodijalize) i 13,0 sati (tokom hemodijalize), u usporedbi s 26,2 sata kod zdravih dobrovoljaca. U prosjeku, oko 20% (raspon=5,6 do 35,1) količine lamotrigina prisutne u tijelu eliminirano je tokom 4-satne hemodijalize. Za ovu skupinu bolesnika, početne doze lamotrigina se moraju zasnivati na istovremenoj primjeni drugih lijekova; smanjene doze održavanja mogu biti učinkovite za bolesnike sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti Poglavlje 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetre

Farmakokinetička studija jednokratne doze izvedena je na 24 ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja jetre i 12 zdravih kontrolnih ispitanika. Prosječni klirens lamotrigina bio je 0,31, 0,24 ili 0,10 mL/min/kg u bolesnika sa stupnjem A, B ili C (klasifikacija prema Child-Pugh) oštećenja jetre, u usporedbi s 0,34 mL/min/kg kod zdravih kontrolnih ispitanika. Početne, eskalacijske i doze održavanja se moraju općenito sniziti u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjima jetre (vidjeti Poglavlje 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebni rizik za ljude na osnovi studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U studijama reproduktivne i razvojne toksičnosti na glodavcima i kunićima nisu primijećeni teratogeni učinci, ali su primijećeni smanjena tjelesna težina fetusa i usporena osifikacija skeleta pri izlaganju vrijednostima nižima ili sličnima očekivanim kliničkim dozama. S obzirom da izlaganje višim dozama nije moglo biti ispitano na životinjama zbog težine toksičnosti za majku, teratogeni potencijal lamotrigina nije ocjenjivan iznad kliničkih vrijednosti izlaganja.

Na štakorima je primijećena pojačana fetalna kao i postnatalna smrtnost, kada je lamotrigin bio primjenjivan tokom kasnije gestacije (tokom 15-20 dana) i u ranom postnatalnom razdoblju. Ovi učinci primijećeni su pri očekivanom kliničkom izlaganju.

Na mladim štakorima primijećen je efekat na učenje u "Bielov maze"- ovom testu, mala odgoda u balanoprepucijskom razdvajanju i vaginalnoj prohodnosti te smanjeno dobivanje na postnatalnoj tjelesnoj težini u F1 životinja pri izlaganju oko dvostruko višim dozama od terapijskih za odrasle ljude.

Pokusi na životinjama nisu otkrili oštećenje plodnosti izazvano lamotriginom. Lamotrigin je snizio vrijednosti fetalne folne kiseline kod štakora. Pretpostavlja se da je manjak folne kiseline povezan s povećanim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija kod životinja kao i kod ljudi.

Lamotrigin je izazvao o dozi ovisnu inhibiciju terminalnog protoka hERG-kanala (*org. hERG channel tail current*) u humanim embrijskim stanicama bubrega. Vrijednost IC50 je bio oko

devet puta iznad maksimalnih terapijskih koncentracija. Lamotrigin nije izazvao produženje QT intervala u životinja pri izlaganju oko dva puta višim dozama od maksimalnih terapijskih koncentracija. U kliničkoj studiji nije bilo klinički značajnog efekta lamotrigina na QT interval kod zdravih odraslih dobrovoljaca (vidi Poglavlje 5.1).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da pri terapijski relevantnim koncentracijama lamotrigin djeluje kao antiaritmik razreda IB. Inhibira natrijeve kanale u srčanom mišiću u ljudi uz brz nastup djelovanja i pomak kinetike te snažnu ovisnost o voltaži, što je u skladu s drugim antiaritmikima razreda IB. U temeljitom ispitivanju uticaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) u zdravih osoba. Međutim, u bolesnika s klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom srčanom bolešću lamotrigin bi mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i inducirati proaritmiju (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
željezo oksid, žuti (E172)
povidon
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

ARVIND 25 i 50 mg tablete: 30 (1x30) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji .
ARVIND 100 mg tablete: 30 (2x15) tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji

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

Nema posebnih zahtjeva

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

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

ARVIND 25 mg tablete: 04-07.3-2-10538/21 od 15.08.2022. godine
ARVIND 50 mg tablete: 04-07.3-2-10539/21 od 15.08.2022. godine
ARVIND 100 mg tablete: 04-07.3-2-10540/21 od 15.08.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

23.02.2024.g.