

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

▲ LATRIGIL

25 mg, tableta za oralnu suspenziju
50 mg, tableta za oralnu suspenziju
100 mg, tableta za oralnu suspenziju
lamotrigin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

▲ LATRIGIL, tablete za oralnu suspenziju, 25 mg
1 tableta za oralnu suspenziju sadrži:
lamotrigin 25 mg

▲ LATRIGIL, tablete za oralnu suspenziju, 50 mg
1 tableta za oralnu suspenziju sadrži:
lamotrigin 50 mg

▲ LATRIGIL, tablete za oralnu suspenziju, 100 mg
1 tableta za oralnu suspenziju sadrži:
lamotrigin 100 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, *vidjeti 6.1.*

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete za oralnu suspenziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

1. *Epilepsija*

Odrasli i adolescenti uzrasta od 13 godina i stariji

- Dopunska ili monoterapija parcijalnih i generalizovanih napada uključujući toničko-klonički napade.
- Napadi u okviru *Lennox-Gastaut sindroma*. Lamotrigin se primjenjuje kao dopunski i početni lijek protiv epilepsije kojim se počinje liječenje ovog sindroma.

Djeca i adolescenti uzrasta od 2 do 12 godina

- Dopunska terapija parcijalnih i generalizovanih napada uključujući toničko-kloničke napade i napade u okviru *Lennox-Gastaut sindroma*.
- Monoterapija tipičnih apsans napada.

2. *Bipolarni afektivni poremećaj*

Odrasli stariji od 18 godina

- Prevencija depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim i poremećajem kod kojih se uglavnom javlja depresija (*vidjeti 5.1*).

Lamotrigin nije indikovano u liječenju maničkih ili epizoda depresije.

4.2. Doziranje i način primjene

LATRIGIL tablete za oralnu suspenziju treba rastvoriti u maloj količini vode (najmanje da prekrije cijelu tabletu) ili progutati cijele sa malo vode. Ne pokušavajte da primijenite parcijalne količine tablete za oralnu suspenziju.

Ako izračunata doza lamotrigina (na primjer kod liječenja djece sa epilepsijom ili pacijenata koji imaju oštećenje jetre) nije jednaka sadržaju u cijeloj tableti doza koju treba dati odgovara dozi koja se nalazi u manjem broju cijelih tableta.

Ponovni početak terapije

Ljekari treba da razmotre potrebu za povećanjem doze do doze održavanja kada se ponovo počinje sa primjenom lijeka LATRIGIL kod pacijenata kod kojih je primjena istog lijeka bila prekinuta iz bilo kog razloga obzirom da može doći do pojave ozbiljne ospe koja se javlja u visokim početnim dozama koje su veće od preporučenog povećanja doze lamotrigina (*vidjeti 4.4*). Što je interval od posljednje doze duži, potreban je veći oprez kod postepenog povećanja doze do doze održavanja. Ako je prekid terapije bio pet puta duži od poluvremena eliminacije lamotrigina (*vidjeti 5.2*), doza se postepeno povećava do doze održavanja prema preporučenom režimu doziranja.

Ne preporučuje se ponovno liječenje lamotriginom kod pacijenata kod kojih je ovaj lijek bio obustavljen zbog pojave osipa, osim u situacijama kada očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

1. Epilepsija

Preporučeno povećanje doze i terapija održavanja za odrasle i adolescente starosti 13 i više godina (Tabela 1) i za djecu starosti od 2 do 12 godina (Tabela 2) prikazani su u daljem tekstu. Da bi se smanjio rizik od pojave ospe, treba se pridržavati preporuka o početnoj dozi i postepenom povećanju doze lamotrigina (*vidjeti 4.4*).

Kod istovremene primjene sa drugim antiepilepticima ili kod prekida njihove primjene zbog prelaska na terapiju lamotriginom, treba razmotriti na mogući uticaj na farmakokinetiku lamotrigina (*vidjeti 4.5*).

Tabela 1. Preporučeni terapijski režim za liječenje epilepsije kod odraslih i djece starije od 13 godina.

Terapijski režim	1. i 2. nedjelja	3. i 4. nedjelja	Preporučena doza održavanja
Monoterapija	25 mg (jednom dnevno)	50 mg (jednom dnevno)	100 - 200 mg dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 50 - 100 mg svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza. Nekim pacijentima je bilo potrebno 500 mg dnevno da bi se postigao željeni odgovor.
Adjuvantna terapija uz primjenu valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>):			
Ovaj dozni režim treba primijeniti sa valproatom bez obzira na istovremenu upotrebu drugih lijekova	12,5 mg dnevno (25 mg svaki drugi dan)	25 mg (jednom dnevno)	100 - 200 mg dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 25 - 50 mg svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza.
Adjuvantna terapija bez primjene valproata sa induktorima glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>:			
Ovaj dozni režim treba primijeniti bez valproata, ali sa slijedećim lijekovima: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampicin Lopinavir/ritonavir	50 mg (jednom dnevno)	100 mg (podijeljeno u 2 doze)	200 - 400 mg (podijeljeno u 2 doze) Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 100 mg svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza. Nekim pacijentima je bilo potrebno 700 mg dnevno da bi se postigao željeni odgovor.
Adjuvantna terapija bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>:			
Ovaj dozni režim treba	25 mg	50 mg	100 - 200 mg dnevno

primjeniti sa drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	(jednom dnevno)	(jednom dnevno)	(jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 50 - 100 mg svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza.
Kod pacijenata koji su na terapiji lijekovima čije farmakokinetičke interakcije sa lamotriginom nisu poznate (<i>vidjeti 4.5</i>), doza lamotrigina se određuje na isti način kao kod pacijenata koji primaju valproat.			

Tabela 2. Preporučeni terapijski režim za liječenje epilepsije kod djece od 2 do 12 godina (ukupna dnevna doza u mg/kg tjelesne mase).

Terapijski režim	1. i 2. nedjelja	3. i 4. nedjelja	Preporučena doza održavanja
Monoterapija tipičnih absens napada	0,3 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	0,6 mg/kg/dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	1 - 15 mg/kg/dan (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 0,6 mg/kg svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza. Najveća doza održavanja je 200 mg/kg dnevno.
Adjuvantna terapija UZ primjenu valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>):			
Ovaj dozni režim treba primijeniti sa valproatom bez obzira na istovremenu upotrebu drugih lijekova	0,15 mg/kg dnevno* (jednom dnevno)	0,3 mg/kg dnevno (jednom dnevno)	1- 5 mg/kg dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 0,3 mg/kg/dnevno svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza. Najveća doza održavanja je 200 mg/kg dnevno.
Adjuvantna terapija BEZ primjene valproata SA induktorima glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>:			
Ovaj dozni režim treba primijeniti bez valproata, ali sa slijedećim lijekovima: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg dnevno (podijeljeno u 2 doze)	1,2 mg/kg dnevno (podijeljeno u 2 doze)	5 - 15 mg/kg/danu (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 1,2 mg/kg/dnevno svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza. Najveća doza održavanja je 400 mg/kg dnevno.
Adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>:			
Ovaj dozni režim treba primijeniti sa drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	0,3 mg/kg dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	0,6 mg/kg dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze)	1 - 10 mg/kg dnevno (jednom dnevno ili podijeljeno u 2 doze). Doza održavanja se postiže povećanjem dnevne doze za najviše 0,6 mg/kg/dnevno svake 1-2 nedjelje dok se ne postigne optimalna doza. Najveća doza održavanja je 200 mg/kg dnevno.
Kod pacijenata koji su na terapiji lijekovima čije farmakokinetičke interakcije sa lamotriginom nisu poznate (<i>vidjeti 4.5</i>), doza lamotrigina se određuje na isti način kao kod pacijenata koji primaju			

valproat.

* Ukoliko je izračunata dnevna doza kod pacijenata koji koriste valproat 1 mg ili više, ali manje od 2 mg, tada se LATRIGIL tablete za oralnu suspenziju mogu primijeniti svakog drugog dana u toku prve dvije nedjelje. Ako je izračunata dnevna doza manja od 1 mg, lijek LATRIGIL ne treba primjenjivati.

Da bi se obezbijedilo održavanje terapijske doze treba pratiti tjelesnu masu djeteta i prilagođavati dozu ako se mijenja tjelesna masa. Pacijentima starosti 2-6 godina vjerovatno će biti potrebno održavanje doze u gornjem dijelu preporučenog raspona.

Ako se kontrola epilepsije postiže dodatnom terapijom istovremena primjena antiepileptičkih lijekova se može prekinuti i treba nastaviti liječenje pacijenata samo lijekovima LATRIGIL.

Djeca mlađa od 2 godine

Ograničeni su podaci o efikasnosti i bezbjednosti lamotrigina u dopunskoj terapiji djelimičnih napada kod djece starosti 1 mjesec do 2 godine (*vidjeti 4.4*). Nema podataka koji se odnose na djecu mlađu od jednog mjeseca. Prema tome, LATRIGIL se ne preporučuje kod djece mlađe od 2 godine. Međutim, ako se na osnovu kliničke potrebe, odluka o primjeni ipak donese treba vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2.

2. Bipolarni poremećaj

Preporučene doze povećanja i održavanja za odrasle starosti 18 godina i više prikazani su sljedećim tabelama. Prelazni režim obuhvata povećanje doze lamotrigina do doze održavanja i stabilizacije u periodu od 6 nedjelja (Tabela 3) nakon čega se može prekinuti primjena drugih psihotropnih lijekova i/ili antiepileptika ako je to klinički indikovano (Tabela 4). Prilagođavanje doze poslije dodavanja drugih psihotropnih lijekova i/ili antiepileptika je takođe prikazano (Tabela 5). Zbog rizika pojave osipa početnu dozu i naredne doze povećanja ne treba premašiti (*vidjeti dio 4.4*).

Tabela 3. Odrasli stariji od 18 godina - Preporučeno povećanje doze do doze održavanja dnevne stabilizacije u liječenju bipolarnog poremećaja.

Terapijski režim	1. i 2. nedjelja	3. i 4. nedjelja	5. nedjelja	Ciljna doza stabilizacije (od 6. nedjelje)*
Monoterapija lamotriginom ili adjuvantna terapija BEZ valproata i BEZ induktora glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>:				
Ovaj dozni režim treba primijeniti sa drugim lijekovima koji značajno ne inhibiraju i ne indukuju glukuronidaciju lamotrigina.	25 mg (jednom dnevno)	50 mg (jednom dnevno ili u 2 podijeljene doze)	100 mg (jednom dnevno ili u 2 podijeljene doze)	200 mg dnevno je preporučena ciljna doza za optimalni odgovor (jednom dnevno ili u 2 podijeljene doze) Dozni opseg od 100-400 mg primijenjen je u kliničkim studijama
Adjuvantna terapija UZ primjenu valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>):				
Ovaj dozni režim treba primijeniti sa valproatom bez obzira na istovremenu upotrebu drugih lijekova	12,5 mg (25 mg svaki drugi dan)	25 mg (jednom dnevno)	50 mg (jednom dnevno ili u 2 podijeljene doze)	100 mg dnevno je preporučena ciljna doza za optimalni odgovor (jednom dnevno ili u 2 podijeljene doze) Najveća doza koja se može dati je 200 mg dnevno zavisno od kliničkog odgovora
Adjuvantna terapija BEZ primjene valproata SA induktorima glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>:				

Ovaj dozni režim treba primijeniti bez valproata, ali sa slijedećim lijekovima: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg (jednom dnevno)	100 mg (u 2 podijeljene doze)	200 mg (u 2 podijeljene doze)	300 mg/dan u 6. nedjelji, po potrebi povećati dozu na 400 mg/dan u 7. nedjelji kako bi se postigao optimalan odgovor (u 2 podijeljene doze)
Kod pacijenata koji su na terapiji lijekovima čije farmakokinetičke interakcije sa lamotriginom nisu poznate (<i>vidjeti 4.5</i>), doza lamotrigina se određuje na isti način kao kod pacijenata koji primaju valproat.				

* Ciljna doza održavanja varira u zavisnosti od terapijskog odgovora.

Tabela 4: Odrasli stariji od 18 godina - održavanje ukupne doze stabilizacije poslije obustave drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju bipolarnog poremećaja.

Kada se dostigne dnevna doza održavanja stabilizacije drugi lijekovi se mogu obustaviti kao što je prikazano.

Dozni režim	Doza stabilizacije lamotrigina (prije obustave)	Nedjelja 1 (početak obustave)	Nedjelja 2	Nedjelja 3 i dalje*
Obustava valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>) zavisno od originalne doze lamotrigina:				
Kad se obustavi valproat duplirati dozu stabilizacije ne povećavajući za više od 100 mg nedjeljno.	100 mg dnevno	200 mg dnevno	Održavati ovu dozu (200 mg dnevno) (2 podijeljene doze)	
	200 mg dnevno	300 mg dnevno	400 mg dnevno	Održavati ovu dozu (400 mg dnevno)
Obustava induktora glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i> zavisno od originalne doze lamotrigina:				
Ovaj dozni režim treba primijeniti bez valproata, ali sa slijedećim lijekovima: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampicin lopinavir/ritonavir	400 mg dnevno	400 mg dnevno	300 mg dnevno	200 mg dnevno
	300 mg dnevno	300 mg dnevno	225 mg dnevno	150 mg dnevno
	200 mg dnevno	200 mg dnevno	150 mg dnevno	100 mg dnevno
Obustava lijekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i> :				
Ovaj dozni režim treba primijeniti kada se obustavlja primjena drugih lijekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	Održavati ciljnu dozu koja je postignuta povećanjem doze (200 mg dnevno; 2 podijeljene doze) (raspon doza 100 - 400 mg dnevno)			
Kod pacijenata koji su na terapiji lijekovima čije farmakokinetičke interakcije sa lamotriginom nisu poznate (vidjeti 4.5) preporučeni režim doziranja lamotrigina u početku treba održavati i prilagođavati je prema kliničkom odgovoru.				

* Doza se može po potrebi povećati do 400 mg dnevno.

Tabela 5: Odrasli stariji od 18 godina - prilagođavanje dnevne doze lamotrigina poslije dodavanja drugih lijekova u liječenju bipolarnog poremećaja.

Nema kliničkog iskustva u prilagođavanju dnevne doze lamotrigina nakon dodavanja drugih lijekova. Ipak, na osnovu studija interakcije sa drugim lijekovima mogu se napraviti slijedeće preporuke:

Dozni režim	Doza stabilizacije lamotrigina (prije dodavanja)	Nedjelja 1 (početak dodavanja)	Nedjelja 2	Nedjelja 3 i dalje
Dodavanje valproata (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - <i>vidjeti 4.5</i>) zavisno od originalne doze lamotrigina:				
Ovaj dozni režim treba primjeniti kada se dodaje valproat bez obzira na istovremenu primjenu drugih lijekova	200 mg dnevno 300 mg dnevno 400 mg dnevno	100 mg dnevno 150 mg dnevno 200 mg dnevno	Održavati ovu dozu (100 mg dnevno) Održavati ovu dozu (150 mg dnevno) Održavati ovu dozu (200 mg dnevno)	
Dodavanje induktora glukuronidacije lamotrigina kod pacijenata koji NE koriste valproat (<i>vidjeti 4.5</i>) zavisno od originalne doze lamotrigina:				
Ovaj dozni režim treba primijeniti kada se slijedeći lijekovi dodaju bez valproata: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampicin lopinavir/ritonavir	200 mg dnevno	200 mg dnevno	300 mg dnevno	400 mg dnevno
	150 mg dnevno	150 mg dnevno	225 mg dnevno	300 mg dnevno
	100 mg dnevno	100 mg dnevno	150 mg dnevno	200 mg dnevno
Dodavanje lijekova koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina (<i>vidjeti 4.5</i>):				
Ovaj dozni režim treba primijeniti kada se dodaju drugi lijekovi koji značajno ne inhibiraju ili indukuju glukuronidaciju lamotrigina	Održavati ciljnu dozu koja je postignuta povećanjem doze (200 mg dnevno; raspon doza 100 - 400 mg dnevno)			
Kod pacijenata koji uzimaju lijekove čija farmakokinetička interakcija sa lamotriginom trenutno nije poznata (vidjeti dio 4.5.), mora se primijeniti preporučeni režim liječenja za lamotrigin sa istovremenom primjenom valproata.				

Prekid liječenja lamotriginom kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem

U kliničkim ispitivanjima nije zapažena veća učestalost, težina ili tip neželjenih događaja kod naglog obustavljanja liječenja lamotriginom u odnosu na *placebo*. Samim tim, pacijenti mogu da prekinu primjenu lamotrigina bez postepenog smanjenja doze.

Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Lamotrigin se ne preporučuje kod djece mlađe od 18 godina obzirom da randomizovana studija obustave lijeka nije pokazala značajnu efikasnost, pri čemu je utvrđeno češće prijavljivanje pokušaja samoubistva (*vidjeti 4.4 i 5.1*).

Opšte preporuke za doziranje lijeka LATRIGIL kod posebnih grupa pacijenata

Žene na terapiji hormonskim kontraceptivima

Primjena kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) pojačava klirens lamotrigina za oko dva puta što dovodi do smanjenja nivoa lamotrigina. Poslije titracije mogu biti potrebne veće doze održavanja lamotrigina (za oko dva puta) da bi se dobio najveći terapijski odgovor. U toku nedjelje bez (kontraceptivne) pilule opisano je dvostruko povećanje nivoa lamotrigina. Ne mogu se isključiti dozno zavisna neželjena dejstva. Prema tome, treba voditi računa o primjeni kontraceptiva bez nedjelje u kojoj se pilula ne uzima, kao o prvoj liniji terapije (npr. neprekidnom primjenom hormonskih kontraceptiva ili nehormonskim metodama; *vidjeti 4.4 i 4.5*).

Uvođenje hormonskih kontraceptiva kod pacijentkinja koje već uzimaju lamotrigin u dozi održavanja i koje NE uzimaju induktore glukuronizacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina u većini slučajeva treba povećati za dva puta (*vidjeti 4.4 i 4.5*). Preporučuje se da se povremeno prilikom primjene kontraceptiva doza lamotrigina poveća za 50 do 100 mg dnevno svake nedjelje prema individualnom kliničkom odgovoru. Povećanje doze ne treba da bude veće od navedenog osim ako klinički odgovor podržava primjenu veće doze. Može se razmotriti određivanje koncentracije lamotrigina u serumu prije i poslije početka primjene hormonskih kontraceptiva kao potvrdu da se održavaju osnovne koncentracije lamotrigina. Ako je neophodno treba prilagoditi dozu. Kod žena koje koriste hormonske kontraceptive koji uključuju jednu nedjelju neaktivnog tretmana (nedjelja bez kontraceptivne pilule) treba pratiti nivo lamotrigina u serumu u toku treće nedjelje aktivnog tretmana (5. do 21. dan primjene pilule). Prema tome, treba voditi računa o primjeni kontraceptiva bez nedjelje u kojoj se pilula ne uzima, kao o prvoj liniji terapije (na primjer, neprekidnom primjenom hormonskih kontraceptiva ili nehormonskim metodama; *vidjeti 4.4 i 4.5*).

Prekid primjene hormonskih kontraceptiva kod pacijentkinja koje već uzimaju lamotigin u dozi održavanja i koje NE uzimaju induktore glukuronizacije lamotrigina

Dozu održavanja lamotrigina u većini slučajeva treba smanjiti za 50% (*vidjeti 4.4 i 4.5*). Preporučuje se postepeno smanjivanje dnevne doze lamotrigina za 50-100 mg svake nedjelje (brzinom koja nije veća od 25% od ukupne dnevne doze nedjeljno) tokom tri nedjelje osim ako klinički odgovor ne zahtijeva drugačije. Može se razmotriti određivanje koncentracije lamotrigina u serumu prije i poslije početka primjene hormonskih kontraceptiva kao potvrdu da se održavaju osnovne koncentracije lamotrigina. Kod žena koje žele da prekinu primjenu hormonskih kontraceptiva koji uključuju jednu nedjelju neaktivnog tretmana (nedjelja bez kontraceptivne pilule) treba pratiti nivo lamotrigina u serumu u toku treće nedjelje aktivnog tretmana (5. do 21. dan primjene pilule). Ne treba prikupljati uzorke za određivanje nivoa lamotrigina u prvoj nedjelji nakon trajnog prekida uzimanja kontraceptivne pilule.

Početak primjene lamotrigina kod pacijentkinja koje već uzimaju hormonske kontraceptive
Preporučeno povećanje doze treba da prati normalne doze opisane u tabelama.

Početak i prekid primjene hormonskih kontraceptiva kod pacijentkinja koje već uzimaju doze održavanja lamotrigina i KORISTE induktore glukuronidacije lamotrigina

Prilagođavanje preporučenim dozama održavanja lamotrigina ne mora da bude neophodno.

Primjena sa atazanavirom/ritonavirom

Nije neophodno prilagođavanje na preporučeno povećanje doze lamotrigina kada se uz postojeću terapiju atazanavirom/ritonavirom dodaje lamotigin. Kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne koriste induktore glukuronidacije, dozu lamotrigina možda treba povećati ako se dodaju atazanavir/ritonavir ili smanjiti ako se prekida primjena atazanavira/ritonavira. Određivanje lamotrigina u plazmi treba uraditi prije i u toku dvonedjeljnog tretmana poslije početka ili prekida primjene atazanavira/ritonavira da bi se vidjelo da li je potrebno prilagođavanje doze (*vidjeti 4.5*).

Primjena sa lopinavirom/ritonavirom

Nije neophodno prilagođavanje na preporučeno povećanje doze lamotrigina kada se uz postojeću terapiju lopinavirom/ritonavirom dodaje lamotigin. Kod pacijenata koji već uzimaju doze održavanja lamotrigina i ne koriste induktore glukuronidacije, dozu lamotrigina možda treba povećati ako se dodaju lopinavir/ritonavir ili smanjiti ako se prekida primjena lopinavira/ritonavira. Određivanje lamotrigina u plazmi treba uraditi prije i u toku dvonedjeljnog tretmana poslije početka ili prekida primjene lopinavira/ritonavira da bi se vidjelo da li je potrebno prilagođavanje doze (*vidjeti 4.5*).

Pacijenti starije životne dobi (stariji od 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze lamotrigina u odnosu na preporučeni režim doziranja. Farmakokinetika lamotrigina kod starijih osoba nije značajno promijenjena u odnosu na druge starosne grupe (*vidjeti 5.2*).

Poremećaj funkcije bubrega

Potrebno je oprez prilikom primjene lamotrigina kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije. Kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije, početna doza lamotrigina zavisi od istovremene primjene drugih lijekova. Smanjenje doze održavanja može biti efikasno kod pacijenata sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije (*vidjeti 4.4 i 5.2*).

Poremećaj funkcije jetre

Početnu dozu, povećanje doze i doze održavanja lamotrigina treba smanjiti za oko 50% kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen B) i za 75% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen C). Povećanje doze i dozu održavanja treba prilagoditi kliničkom odgovoru pacijenta (*vidjeti 5.2*).

Način primjene
Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

LATRIGIL je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na lamotrigin ili na neku od pomoćnih supstanci u preparatu (*vidjeti 6.1*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Osip na koži

Prijavljene su neželjene reakcije na koži koje se uglavnom javljaju u prvih 8 nedjelja terapije lamotriginom. Ospa je uglavnom blaga i ograničena, ali je prijavljena i ozbiljna ospa koja zahtijeva hospitalizaciju i obustavljanje lamotrigina, uključujući *Stevens-Johnsonov sindrom* (SJS), *toksičnu epidermalnu nekrolizu* (TEN) i reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima koje su poznate (DRESS) i kao sindrom preosjetljivosti (HSS) (*vidjeti 4.8*).

U ispitivanjima na odraslim pacijentima sa epilepsijom koji su bili liječeni lamotriginom, u skladu sa važećim preporukama, incidenca teške ospe iznosila je 1/500, od kojih je približno polovina imala *Stevens Johnsonov sindrom* (1/1.000). U kliničkim ispitivanjima sprovedenim na odraslim pacijentima sa bipolarnim afektivnim poremećajem incidenca ozbiljne ospe iznosila je 1/1.000.

Rizik od pojave ozbiljne ospe kod djece je veći nego kod odraslih. Raspoloživi podaci iz brojnih ispitivanja na djeci sa epilepsijom pokazuju da je incidenca ospe koja zahtijeva hospitalizaciju 1/300 do 1/100.

Kod djece se prvi znaci ospe mogu pogrešno protumačiti kao infekcija. Ako se u prvih 8 nedjelja liječenja pojavi ospa i groznica, treba uzeti u obzir mogućnost reakcije na lamotrigin.

Generalno, rizik pojave ospe je jako povezan sa:

- primjenom visokih početnih doza lamotrigina i prekoračenja preporučenog povećanja doze lamotrigina (*vidjeti 4.2*);
- istovremene primjene valproata (*vidjeti 4.2*).

Oprez je potreban i kod pacijenata koji su ranije imali alergiju ili ospu na druge antiepileptike, jer je kod njih učestalost blage ospe usljed primjene lamotrigina za oko tri puta veća u odnosu na pacijente koji nisu imali alergijske reakcije.

Sve pacijente (odrasle i djecu) sa ospom treba odmah pregledati i prekinuti liječenje lamotriginom osim ukoliko se pouzdano ne utvrdi da ospa nije povezana sa primjenom lijeka. Ne preporučuje se ponovno liječenje lamotriginom kod pacijenata kod kojih je ovaj lijek bio obustavljen zbog pojave ospe, osim u situacijama kada očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik. Ako su se kod pacijenata poslije primjene lamotrigina javili *Stevens Johnsonov sindrom*, *toksična epidermalna nekroliza* i reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima ne smije se bilo kada ponovo početi sa uzimanjem lamotrigina.

Pojava ospe je zabilježena i kao dio DRESS-a, poznat i kao sindrom preosjetljivosti koji može imati različite sistemske simptome, kao što su: visoka temperatura, limfadenopatija, otok lica i poremećaji krvi i jetre, bubrega i aseptični meningitis (*vidjeti 4.8*). Težina kliničkih simptoma u sindromu preosjetljivosti varira i u rijetkim slučajevima može dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije i do sindroma zastoja više organa. Treba imati u vidu da se rani znaci preosjetljivosti (npr. visoka temperatura, limfadenopatija) mogu javiti i prije pojave ospe. Ako su prisutni takvi znaci i simptomi pacijenta treba odmah pregledati i obustaviti primjenu lamotrigina ako se ne može odrediti druga etiologija.

Aseptički meningitis je bio reverzibilan u većini slučajeva nakon prekida primjene lijeka, ali se ponovo javljao u nekim slučajevima poslije ponovnog uvođenja lamotrigina. Prilikom ponovne primjene lijeka brzo je dolazilo do povratka simptoma koji su često bili ozbiljniji. Lamotrigin ne treba ponovo uvoditi u terapiju kod pacijenata kod kojih je njegova primjena bila prekinuta zbog pojave aseptičkog meningitisa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotosenzitivnosti povezanih sa primjenom lamotrigina (vidi dio 4.8.). U nekim slučajevima, reakcije su se desile sa visokim dozama lijeka (400mg ili više) nakon povećanja doze ili brze titracije doze. Ako postoji sumnja na fotosenzitivnost u vezi sa primjenom lamotrigina kod pacijenata koji pokazuju znake fotosenzitivnosti (kao što je jake opekotine od sunca), treba razmotriti prekid terapije. Ako je nastavak terapije lamotriginom opravdan, pacijentu treba savjetovati da izbjegava izlaganje sunčevoj svjetlosti i vještačkim UV zracima te da preduzme zaštitne mjere (npr. upotreba zaštitne odjeće i krema za sunčanje).

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Kod pacijenata liječenih lamotriginom prijavljen je HLH (vidjeti dio 4.8). HLH karakterišu znakovi i simptomi kao što su visoka tjelesna temperatura, osip, neurološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, visoke serumske vrijednosti feritina, hipertrigliceridemija te poremećaji jetrine funkcije i koagulacije. Simptomi se obično javljaju unutar 4 nedjelje od početka liječenja.

HLH može biti opasan po život.

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

Potrebno je odmah procijeniti pacijente kod 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 suicidalni rizik

Suicidne misli i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata koji na terapiji antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih placebom kontrolisanih kliničkih studija sa antiepilepticima pokazala je da postoji mali rizik pojave suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za lamotigin.

Zbog toga, kod pacijenata treba pratiti eventualnu pojavu znakova suicidalnih misli i ponašanja i razmotriti uvođenje odgovarajućih mjera. Pacijente (i one koji brinu o njima) treba savjetovati da traže medicinski savjet ako se pojave znaci suicidalnih misli ili ponašanja.

Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem može doći do pogoršanja simptoma depresije i/ili pojave misli o samoubistvu bez obzira da li koriste lijekove za bipolarni poremećaj uključujući lamotigin. Zbog toga, pacijente koji koriste lamotigin zbog bipolarnog poremećaja treba pažljivo pratiti zbog kliničkog pogoršanja (koje uključuje pojavu novih simptoma) i suicidalnosti posebno na početku primjene lijeka ili u vrijeme promjene doze. Kod nekih pacijenata, kao što su oni koji su ranije imali suicidalne misli ili ponašanje, kod mladih odraslih i kod pacijenata koji imaju izraženije suicidalne misli prije početka liječenja, može da postoji veći rizik pojave ovih misli ili pokušaja, pa ih treba pažljivo pratiti u toku liječenja.

Kod pacijenata kod kojih se primjeti kliničko pogoršanje (sa pojavom novih simptoma) i/ili primjete suicidalne ideje/ponašanje treba obratiti pažnju na promjene terapijskog režima, uključujući mogući prekid primjene lijeka, posebno ako su simptomi ozbiljni, naglo se javljaju ili se prethodno nisu uočili kod pacijenta.

Hormonski kontraceptivi

Dejstvo hormonskih kontraceptiva na efikasnost lamotrigina

Pokazano je da kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) za oko dva puta ubrzava klirens lamotrigina, što za posledicu ima smanjenje koncentracije lamotrigina u plazmi (*vidjeti 4.5*). Smanjenje doze lamotrigina praćeno je smanjenjem kontrole konvulzija. Nakon titracije za postizanje terapijskog efekta u većini slučajeva mogu biti potrebne veće doze održavanja lamotrigina (do dva puta veće) u većini slučajeva. Kod prekida primjene hormonskih kontraceptiva klirens lamotrigina može biti prepolovljen. Povećanje koncentracija lamotrigina može da bude praćeno dozno zavisnim neželjenim dejstvima, zbog čega pacijente treba pratiti.

Kod žena koje ne uzimaju induktore glukuronizacije lamotrigina i uzimaju hormonske kontraceptive uključujući i nedjelju bez aktivnog tretmana (na primjer, nedjelja bez kontraceptivne pilule) može doći do postepenog i prolaznog povećanja koncentracije lamotrigina u plazmi u toku te nedjelje (*vidjeti 4.2*). Varijacije u nivoima lamotrigina mogu da budu povezane sa neželjenim dejstvima. Prema tome, treba

voditi računa o primjeni kontraceptiva bez nedjelje u kojoj se pilula ne uzima, kao o prvoj liniji terapije (na primjer, neprekidnom primjenom hormonskih kontraceptiva ili nehormonskim metodama).

Interakcija između drugih oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije i lamotrigina nije ispitivana iako oni mogu da utiču na farmakokinetičke parametre lamotrigina na sličan način.

Dejstvo lamotrigina na efikasnost hormonskih kontraceptiva

Ispitivanje interakcije na 16 zdravih žena je pokazalo da kod istovremene primjene lamotrigina i hormonskih kontraceptiva (kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel) dolazi do neznatnog povećanja klirensa levonorgestrela i promjene koncentracije FSH i LH u serumu (*vidjeti 4.5*). Nije jasan uticaj ovih promjena na ovulaciju, ali se ne može isključiti mogućnost uticaja lamotrigina na smanjenje efikasnosti hormonskih kontraceptiva. Prema tome, pacijentkinje treba savjetovati da se odmah obrate ljekaru ukoliko primjete promjene u menstrualnom ciklusu kao što je krvarenje.

Dihidrofolat reduktaza

Lamotigin je slab inhibitor dihidrofolat reduktaze, pa kod dugotrajne primjene postoji mogućnost interakcije sa metabolizmom folne kiseline (*vidjeti 4.6*). Dugotrajna primjena lamotrigina kod ljudi nije dovela do značajnih promjena koncentracije hemoglobina, srednjeg volumena eritrocita i koncentracije folne kiseline u serumu ili u eritrocitima tokom prve godine liječenja, odnosno koncentracije folne kiseline u eritrocitima tokom petogodišnje primjene.

Bubrežna insuficijencija

Poslije primjene jedne doze kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega krajnjeg stepena koncentracije lamotrigina u plazmi nisu promijenjene. Može se očekivati akumulacija glukuronidnog metabolita. Zbog toga je neophodan oprez u liječenju pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Primjena drugih preparata koji sadrže lamotigin

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

EKG tipa Brugada sindroma

Kod pacijenata liječenih lamotiginom prijavljeni su aritmogeni poremećaji ST-segmenta i T-vala te obrazac na EKG-u tipičan za *Brugadin sindrom*.

Na osnovu nalaza *in vitro*, lamotigin bi pri terapijski relevantnim koncentracijama mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i indukovati proaritmiju kod pacijenata sa srčanom bolešću. Lamotigin djeluje kao slabi antiaritmik tipa IB sa pridruženim potencijalnim rizicima od ozbiljnih ili smrtonosnih srčanih događaja. Istovremena primjena drugih blokatora natrijumovih kanala može dodatno povećati rizik (*vidjeti dio 5.3*). U ispitivanju QT intervala, pri terapijskim dozama do 400 mg/dan lamotigin nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) niti je doveo do produženja QT intervala kod zdravih osoba. Primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti kod pacijenata s klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom srčanom bolešću, kao što su *Brugadin sindrom* ili druge srčane kanalopatije, zatajenje srca, ishemijska bolest srca, srčani blok ili ventrikularne aritmije. Ako je primjena lamotrigina od tih pacijenata klinički opravdana, potrebno je razmotriti i konsultovati kardiologa prije uvođenja liječenja lamotiginom.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrijuma.

Razvoj djece

Nema podataka koji se odnose na uticaj lamotrigina na rast, polno sazrijevanje i kognitivni, emocionalni i razvoj ponašanja kod djece.

Upozorenja koja se odnose na epilepsiju

Kao i kod drugih antiepileptika nagli prekid primjene lamotrigina može da isprovocira pojavu epileptičkih napada. Doza lamotrigina treba da se smanjuje postepeno tokom 2 nedjelje, osim u situacijama kada se naglo obustavljanje vrši zbog pojave neželjenih reakcija (npr. pojava osipa).

Prema literaturnim podacima, ozbiljni konvulzivni napadi, kao što je *status epilepticus*, mogu da dovedu do rhabdmiolize, multiple organske disfunkcije i diseminovane intravaskularne koagulacije, sa ponekad smrtnim ishodom. Slični slučajevi su zabilježeni kod primjene lamotrigina.

Opisano je i kliničko pogoršanje frekvencije napada umjesto poboljšanja. Kod pacijenata kod kojih se javlja više od jedne vrste napada dobijeno poboljšanje kontrole jedne vrste napada treba porediti sa pogoršanjem druge vrste napada.

Mioklonički napadi mogu se pogoršati lamotriginom.

Smatra se da je odgovor na kombinaciju sa induktorima enzima slabiji u odnosu na kombinacije sa antiepileptičkim lijekovima koji su neenzimski induktori. Razlog nije jasan.

Kod djece koja dobijaju lamotrigin zbog liječenja tipičnih apsans napada je moguće da se efikasnost ne održava kod svih pacijenata.

Upozorenja koja se odnose bipolarni poremećaj

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Liječenje antidepresivima je povezano sa povećanim rizikom za pojavu suicidalnih misli i ponašanja kod djece i adolescenata koji imaju značajnije poremećaje depresije i druge psihijatrijske poremećaje.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Interakcije su ispitivane samo kod odraslih.

Uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuroniltransferaze (UGT) bile su identifikovane kao enzimi odgovorni za metabolizam lamotrigina. Lijekovi koji indukuju 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 indukuju UGT, mogu također pojačati metabolizam lamotrigina. Ne postoje dokazi da lamotrigin izaziva klinički značajnu indukciju ili inhibiciju enzima citohroma P450. Lamotrigin može indukovati vlastiti metabolizam, ali efekat je umjeren te nije vjerovatno da ima značajne kliničke posljedice.

Oni lijekovi za koje je dokazano da imaju klinički značajan uticaj na metabolizam lamotrigina navedeni su u tablici 6. Posebne upute za doziranje ovih lijekova dostupne su u dijelu 4.2.

Osim toga, ova tablica navodi one lijekove za koje se pokazalo da imaju malo ili nimalo uticaja na koncentraciju lamotrigina. Generalno se ne bi moglo očekivati da istovremena primjena takvih lijekova rezultira kliničkim uticajem. Međutim, treba razmotriti pacijente čija je epilepsija posebno osjetljiva na fluktuacije koncentracije lamotrigina.

Tabela 6. Uticaj lijekova na glukuronizaciju lamotrigina.

Lijekovi koji povećavaju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji smanjuju koncentraciju lamotrigina	Lijekovi koji imaju slabo ili nimalo utjecaja na koncentraciju lamotrigina
Valproat	Atazanavir/ritonavir* Karbamazepin Kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel* Lopinavir/ritonavir Fenobarbiton Fenitoin Primidon Rifampicin	Aripiprazol Bupropion Felbamat Gabapentin Lakozamid Levetiracetam Litijum Olanzapin Okskarbazepin Paracetamol Perampanel Pregabalin Topiramat Zonisamid

* Za doziranje *vidjeti* 4.2. a za žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju takođe *vidjeti* Hormonski kontraceptivi u dijelu 4.4

Interakcije sa antiepilepticima

Valproat, koji inhibira glukuronidaciju lamotrigina, smanjuje metabolizam lamotrigina i skoro dvostruko povećava njegovo poluvrijeme eliminacije. Kod pacijenata koji istovremeno koriste valproat treba primijeniti odgovarajući režim doziranja (*vidjeti 4.2*).

Neki antiepileptici koji indukuju metaboličke enzime (kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon) indukuju citohrom P450, takođe indukuju i glukuronidaciju i samim tim ubrzavaju metabolizam lamotrigina. Kod pacijenata koji istovremeno koriste fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili primidon treba primijeniti odgovarajući režim doziranja (*vidjeti 4.2*).

Nakon uvođenja lamotrigina kod pacijenata na terapiji karbamazepinom zabilježena je pojava neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema, kao što su: vrtoglavica, ataksija, diplopija, nejasan vid i mučnina. Ove reakcije se obično povlače nakon smanjenja doze karbamazepina. Sličan efekat je primijećen kod ispitivanja interakcije lamotrigina i okskarbazepina na zdravim dobrovoljcima, ali dejstvo nije ispitivano nakon smanjenja doze okskarbazepina.

U literaturi postoje izvještaji o smanjenim nivoima lamotrigina kada se lamotrigin daje u kombinaciji sa okskarbazepinom. U prospektivnoj studiji na zdravim dobrovoljcima, koji su dobijali 200 mg lamotrigina i 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin nije uticao na metabolizam lamotrigina i lamotrigin nije mijenjao metabolizam okskarbazepina. Prema tome, kod pacijenata koji istovremeno koriste lamotrigin i okskarbazepin treba primijeniti režim doziranja lamotrigina bez valproata i bez induktora glukuronidacije lamotrigina (*vidjeti 4.2*).

U studiji na zdravim dobrovoljcima istovremena primjena felbamata (1200 mg dva puta dnevno) i lamotrigina (100 mg dva puta dnevno u toku 10 dana) nije pokazala klinički relevantne efekte na farmakokinetiku lamotrigina.

Na osnovu retrospektivne analize nivoa u plazmi kod pacijenata koji su dobijali lamotrigin sa i bez gabapentina, gabapentin nije mijenjao klirens lamotrigina.

Moguće interakcije između levetiracetama i lamotrigina su procijenjene praćenjem koncentracija ovih lijekova u serumu u placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji. Pokazano je da lamotrigin ne utiče na farmakokinetiku levetiracetama i da levetiracetam ne utiče na farmakokinetiku lamotrigina.

Na ravnotežno stanje koncentracija lamotrigina u plazmi nije uticala istovremena primjena pregabalina (200 mg 3 puta dnevno). Ne postoje farmakokinetičke interakcije između lamotrigina i pregabalina.

Topiramata nije mijenjao koncentracije lamotrigina u plazmi. Primjena lamotrigina je povećala koncentracije topiramata u plazmi za 15%.

U studiji na pacijentima sa epilepsijom istovremena primjena zonisamida (200 do 400 mg dnevno) i lamotrigina (150 do 500 mg dnevno) u toku 35 dana nije uticala na farmakokinetiku lamotrigina.

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

U grupnoj analizi podataka iz tri placebom kontrolisana klinička ispitivanja koja su ispitivala kombinovani perampanel kod pacijenata sa parcijalnim epileptičkim napadima i primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadima, najviša procijenjena doza perampanela (12 mg/dan) povećala je klirens lamotrigina za manje od 10%.

Iako su prijavljene promjene u koncentracijama drugih antiepileptika, kontrolisane studije nisu ukazale da lamotrigin utiče na koncentracije istovremeno datih drugih antiepileptika u plazmi.

Podaci dobijeni u *in vitro* studijama su pokazali da lamotrigin ne istiskuje druge antiepileptike sa mjesta vezivanja za proteine.

Interakcije sa drugim psihoaktivnim lijekovima

Ispitivanje na 20 zdravih dobrovoljaca je pokazalo da nakon istovremene primjene 2 g bezvodnog litijum glukonata, dva puta na dan, tokom 6 dana i lamotrigina u dozi od 100 mg/dan, nije došlo do promjene farmakokinetičkih parametara litijuma.

Višekratna oralna primjena bupropiona kod 12 ispitanika nije pokazala statistički značajno dejstvo na farmakokinetiku jedne doze lamotrigina; došlo je samo do blagog porasta PIK lamotrigin glukuronida.

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima je pokazano da 15 mg olanzapina smanjuje PIK i C_{max} lamotrigina za 24%, odnosno 20%. Smatra se da ove promjene nisu klinički značajne. Lamotrigin u dozi od 200 mg ne utiče na farmakokinetiku olanzapina.

Višekratne oralne doze lamotrigina od 400 mg dnevno nisu klinički značajno uticale na farmakokinetiku poslije jedne doze risperidona od 2 mg kod 14 zdravih odraslih dobrovoljaca. Poslije istovremene primjene 2 mg risperidona sa lamotriginom 12 od 14 dobrovoljaca prijavilo je pospanost u poređenju sa 1 od 20 kod samog risperidona odnosno nijednog poslije primjene samo lamotrigina.

U studiji na 18 odraslih pacijenata koji su imali bipolarni I poremećaj i dobijali preporučenu dozu lamotrigina (100-400 mg dnevno), doze aripirazola bile su povećane sa 10 mg dnevno na ciljnih 30 mg dnevno u toku 7 dana što je nastavljeno jednom dnevno u narednih 7 dana. Opisano je prosječno smanjenje C_{max} i PIK lamotrigina za oko 10%.

Eksperimenti *in vitro* su pokazali da se formiranje primarnog metabolita lamotrigina 2-N-glukuronida minimalno inhibira nakon istovremene inkubacije sa amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ili lorazepamom. Ovi eksperimenti su takođe pokazali da nema izgleda da se metabolizam lamotrigina inhibira klozepinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertalinom ili trazodonom. Pored toga, ispitivanje metabolizma bufuralola pomoću mikrozoma humane jetre ukazalo je da lamotrigin smanjuje klirens lijekova koje uglavnom metaboliše CYP2D6.

Interakcije sa hormonskim kontraceptivima

Dejstvo hormonskih kontraceptiva na farmakokinetiku lamotrigina

U ispitivanju sprovedenom na 16 žena dobrovoljaca, 30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela u kombinovanoj peroralnoj kontraceptivnoj piluli uzrokovalo je približno dvostruko povećanje klirensa lamotrigina, i kao rezultat toga, smanjenje PIK (u prosjeku za 52%) i C_{max} lamotrigina (u prosjeku za 39%). U nedjelji bez kombinovanog hormonskog liječenja ("nedjelja bez pilule") koncentracija lamotrigina u serumu je postepeno rasla, da bi na kraju nedjelje bila skoro dvostruko veća u poređenju sa koncentracijom kod istovremene primjene sa hormonskim kontraceptivom (*vidjeti 4.4*). Nije neophodno prilagođavanje preporučenog uputstva za povećanje doze lamotrigina samo na osnovu upotrebe hormonskih kontraceptiva, ali dozu održavanja lamotrigina treba ili povećati ili smanjiti u većini slučajeva prilikom početka ili prekida primjene hormonskih kontraceptiva (*vidjeti 4.2*).

Dejstvo lamotrigina na farmakokinetiku hormonskih kontraceptiva

Ispitivanje na 16 žena dobrovoljaca, koje su primale lamotrigin u dozi održavanja od 300 mg, je pokazalo da lamotrigin ne utiče na farmakokinetiku etinilestradiola kao komponente oralne kontraceptivne pilule. Primijećeno je neznatno povećanje klirensa levonorgestrel komponente, uz prosječno smanjenje površine ispod krive (PIK) za 19% i maksimalne koncentracije (C_{max}) za 12%. Mjerenje koncentracije FSH, LH i estradiola u serumu tokom studije pokazalo je neznatno smanjenje supresije hormonske aktivnosti jajnika kod nekih žena, iako mjerenje koncentracije progesterona u serumu nije ukazivalo na postojanje ovulacije ni kod jedne od 16 ispitanika. Uticaj neznatnog povećanja klirensa levonorgestrela, kao i uticaj promjena serumskih koncentracija FSH i LH na ovulatornu aktivnost jajnika nije poznat (*vidjeti 4.4*). Dejstvo drugih doza lamotrigina osim 300 mg dnevno nije proučavano i nisu sprovedena ispitivanja drugih hormonskih kontraceptiva.

Interakcije sa drugim lijekovima

U studiji na 10 dobrovoljaca muškog pola rifampicin je povećao klirens lamotrigina i smanjio poluvrijeme lamotrigina zbog indukcije enzima u jetri koji su odgovorni za glukuronidaciju. Kod pacijenata koji istovremeno koriste rifampicin treba primijeniti odgovarajući režim doziranja lamotrigina (*vidjeti 4.2*).

U studiji na zdravim dobrovoljcima lopinavir/ritonavir su skoro prepолоvili koncentracije lamotrigina u plazmi vjerovatno indukcijom glukuronidacije. Kod pacijenata koji istovremeno koriste lopinavir/ritonavir treba primijeniti odgovarajući režim doziranja lamotrigina (*vidjeti 4.2*).

U studiji na zdravim dobrovoljcima atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) davani u toku 9 dana smanjili su PIK i C_{max} lamotrigina (jedna doza od 100 mg) za prosječno 32% odnosno 6%. Kod pacijenata koji

istovremeno koriste atazanavir/ritonavir treba primijeniti odgovarajući režim doziranja lamotrigina (vidjeti 4.2).

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

Podaci iz *in vitro* studija pokazali su da je lamotigin, ali ne i njegov metabolit N(2)-glukuronid, inhibitor organskog transportera 2 (OCT2) u klinički relevantnim koncentracijama, pri čemu je vrijednost IC_{50} bila 53,8 μ M. Istovremena primjena lamotrigina sa lijekovima koji se izlučuju preko bubrega, a koji su supstrati za OCT2 (kao što su metformin, gabapentin i vareniklin), može dovesti do povećanja nivoa ovih lijekova u plazmi.

Klinički značaj ovih podataka nije jasno definisan, ali bi trebalo povesti računa kod pacijenata koji istovremeno koriste ove lijekove.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Rizik povezan sa primjenom antiepileptika u toku trudnoće

Ženama u generativnom periodu je potreban savjet specijaliste. Ako žena planira trudnoću potrebno je ponovo razmotriti potrebu za antiepileptičkom terapijom. Nagli prekid terapije antiepilepticima kod trudnica treba izbjegavati, jer to može da isprovocira napade i imati ozbiljne posljedice za trudnicu i plod. Uvijek kada je to moguće treba primjenjivati monoterapiju obzirom da liječenje primjenom više antiepileptika dovodi do većeg rizika za pojavu kongenitalnih deformacija u poređenju sa monoterapijom, a u zavisnosti od primijenjenih antiepileptika.

Rizik koji se odnosi na lamotigin

Trudnoća

Brojni podaci koji se odnose na monoterapiju lamotiginom kod trudnica u toku prvog trimestra trudnoće (više od 8.700 žena) ne ukazuju na posebno povećanje rizika pojave značajnijih kongenitalnih deformacija uključujući rascjep gornje usne. Studije na životinjama su ukazale na postojanje razvojne toksičnosti (vidjeti 5.3).

Ukoliko je primjena lamotrigina u toku trudnoće neophodna, preporučuje se primjena najmanje terapijske doze.

Imajući u vidu da je lamotigin slab inhibitor dihidrofolat reduktaze, postoji teoretski rizik od malformacija embriona i fetusa usljed smanjenja koncentracije folne kiseline. Zato, prilikom planiranja trudnoće i u ranoj trudnoći treba razmotriti primjenu folne kiseline.

Fiziološke promjene tokom trudnoće mogu da utiču na koncentracije lamotrigina u plazmi i/ili njegov terapijski efekat. Prijavljeni su slučajevi smanjenja koncentracije lamotrigina u plazmi za vrijeme trudnoće sa povećanim rizikom gubitka kontrole konvulzija. Poslije porođaja nivoi lamotrigina u serumu mogu se brzo povećati, pa postoji rizik pojave dozno zavisnih neželjenih dejstava. Zbog toga je neophodno praćenje koncentracija u serumu prije, za vrijeme i poslije trudnoće, kao i neposredno poslije porođaja. Ako je neophodno treba prilagoditi dozu tako da se održava nivo lamotrigina na istom nivou kao prije trudnoće ili prilagoditi prema kliničkom odgovoru. Pored toga, treba pratiti dozno zavisna neželjena dejstva poslije porođaja.

Dojenje

Lamotigin prelazi u mlijeko dojilja u veoma različitim koncentracijama zbog čega ukupni nivoi lamotrigina u serumu dojenčadi može da bude do oko 50% u odnosu na majku. Prema tome, kod dojenčadi koncentracija lamotrigina u serumu dojenčeta može da dostigne nivo dovoljan za ispoljavanje farmakološkog dejstva.

Moguće koristi dojenja treba uporediti u odnosu na potencijalni rizik pojave neželjenih dejstava kod dojenčeta. Ako majka odluči da doji u toku liječenja dojenče treba pratiti zbog eventualne pojave neželjenih dejstava kao što su sedacija, osip i mali prirast tjelesne mase.

Fertilitet

Studije na životinjama nisu ukazale da lamotigin utiče na fertilitet (vidjeti 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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

Obzirom da postoje individualne varijacije u odgovoru na terapiju antiepilepticima pacijenti koji koriste lamotrigin za liječenje epilepsije treba da razgovaraju sa svojim ljekarom o specifičnim pitanjima vožnje i epilepsije.

Nisu urađene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Rezultati dva ispitivanja na zdravim dobrovoljcima su pokazali da ne postoji razlika između lamotrigina i placeba u izazivanju subjektivnog osjećaja sedacije i u djelovanju na finu vizuelno-motornu koordinaciju, pokrete očiju i ravnotežu. U kliničkim ispitivanjima sa lamotriginom prijavljena je pojava vrtoglavice i diplopije. Zato, prije upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama pacijenti treba da procjene kako terapija lamotriginom utiče na njihovu sposobnost obavljanja ovih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva u indikacijama epilepsije i bipolarnog poremećaja zasnovana su na podacima dobijenim u kliničkim studijama i kliničkom iskustvu i navedena u slijedećoj tabeli. Kategorije frekvencije dobijene u kontrolisanim kliničkim studijama (monoterapija epilepsije znak †) i bipolarnog poremećaja (znak §). Ako se kategorije frekvencije 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.

Neželjena dejstva lamotrigina su rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja na slijedeći način: veoma često (>1/10); često (>1/100 i <1/10); povremeno (>1/1.000 i <1/100); rijetko (>1/10.000 i <1/1.000); veoma rijetko (<1/10.000); nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Neželjeno dejstvo	Frekvencija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Hematološki poremećaji ¹ uključujući neutropeniju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, pancitopeniju, aplastičnu anemiju, agranulocitozu	Veoma rijetko
	hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) (vidjeti dio 4.4.)	Veoma rijetko
	Limfadenopatija ¹	Nepoznato
Poremećaji imunog sistema	Sindrom preosjetljivosti ²	Veoma rijetko
	hipogamaglobulinemija	nepoznato
Mentalni poremećaji	Agresija, iritabilnost	Često
	Konfuzija, halucinacije, tikovi	Veoma rijetko
	Noćne more	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja [§]	Veoma često
	Pospanost ^{†§} , vrtoglavica ^{†§} , tremor [†] , nesanica [†] , agitacija [§]	Često
	Ataksija [†]	Povremeno
	Nistagmus [†] aseptični meningitis (vidjeti dio 4.4)	Rijetko
	Nestabilnost, poremećaji kretanja, pogoršanje Parkinsonove bolesti ³ , ekstrapiramidalni efekti, horeoatetoz [†] , povećanje frekvencije napada	Veoma rijetko
Poremećaji oka	Diplopija [†] , nejasan vid [†]	Povremeno
	Konjunktivitis	Rijetko
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina [†] , povraćanje [†] , proliv [†] , suva usta [§]	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Zastoj jetre, disfunkcija jetre ⁴ , povećani funkcionalni testovi jetre	Veoma rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Ospa po koži ^{5†§}	Veoma često
	Alopecija, reakcije fotosenzitivnosti	Povremeno
	Stevens-Johnsonov sindrom [§]	Rijetko

	Toksična epidermalna nekroliza Reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima	Veoma rijetko Veoma rijetko
Poremećaji mišića, skeleta i vezivnog tkiva	Artralgija [§] Reakcije slične lupusu	Često Veoma rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	tubulointersticijski nefritis, sindrom tubulointersticijskog nefritisa i uveitisa	Nepoznato
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	Zamor [†] , bol [§] , bol u leđima [§]	Često

Opis izabranih neželjenih dejstava

¹ Hematološki poremećaji i limfadenopatija mogu, ali ne moraju, biti u vezi sa reakcijom na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)/ sindrom preosjetljivosti (vidi "poremećaji imunog sistema").

² Osip je takođe opisan kao dio sindroma poznat kao DRESS. Ovo stanje je povezano sa različitim sistemskim simptomima kao što su groznica, limfadenopatija, otok lica, poremećaji krvi, jetre i bubrega. Sindrom pokazuje širok spektar kliničke težine i, rijetko, može dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije i zastoja više organa. Važno je reći da rane manifestacije preosjetljivosti (kao što su groznica, limfadenopatija) mogu da budu prisutni i prije pojave osipa. Ako se ovi znaci i simptomi pojave pacijenta treba odmah pregledati i obustaviti primjenu lamotrigina ako se alternativna etiologija ne može odrediti (vidjeti dio 4.4).

³ Ovi efekti su popisani na osnovu kliničkog iskustva.

Postoje izvještaji da lamotigin može da pogorša simptome Parkinsonove bolesti kod pacijenata koji su je već imali, kao i pojedinačni podaci o ekstrapiramidalnim efektima i horeoatetozama kod pacijenata koji nisu imali ovo stanje.

⁴ Disfunkcija jetre je obično povezana sa reakcijama preosjetljivosti, ali su opisani i pojedinačni slučajevi bez znakova preosjetljivosti.

⁵ U kliničkim studijama na odraslima osip po koži se javlja kod do 8-12% pacijenata koji koriste lamotigin i kod 5-6% pacijenata koji dobijaju placebo. Pojava ospe je dovela do obustave lamotrigina kod 2% tretiranih pacijenata. Osip obično izgleda kao makropapule, javlja se u roku od osam nedjelja nakon početka liječenja i nestaje nakon prekida primjene lamotrigina (vidjeti 4.4).

Prijavljeni su ozbiljan osip potencijalno opasan po život uključujući *Stevens-Johnsonov sindrom*, toksičnu epidermalnu nekrolizu (*Lyellov sindrom*) i reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Iako se većina pacijenata oporavlja nakon prekida primjene lamotrigina, kod nekih su se javljali ireverzibilni ožiljci i rijetki slučajevi povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti 4.4).

Ukupni rizik pojave ospe jako je povezan sa:

- visokim početnim dozama lamotrigina i primjenom većih doza od preporučenog doznog povećanja lamotrigina (vidjeti 4.2);
- istovremenom primjenom valproata (vidjeti 4.2).

Postoje izvještaji o smanjenoj mineralnoj gustini kosti, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji lamotiginom. Mehanizam kojim lamotigin utiče na metabolizam kosti nije poznat.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem 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
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Opisani su slučajevi akutnog predoziranja lamotriginom u dozama koje su 10-20 puta veće od najveće terapijske doze, uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom. Simptomi predoziranja su nistagmus, ataksija, poremećaj svesti, *grand mal* konvulzije i koma. Kod pacijenata predoziranih lamotriginom prijavljeno je i proširenje QRS (kašnjenje intraventrikularne provodljivosti). Proširenje trajanja QRS intervala za više od 100 mjeseci može da bude povezano sa ozbiljnijom toksičnošću.

Liječenje

U slučaju predoziranja, pacijenta treba hospitalizovati i obezbijediti odgovarajuću suportivnu terapiju. Ako je indikovano treba smanjiti resorpciju primjenom aktivnog uglja. Dalje liječenje treba da bude prema kliničkim indikacijama uzimajući u obzir potencijalne učinke na srčanu provodljivost (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva sa primjenom hemodijalize u liječenju predoziranja. Kod šest dobrovoljaca sa insuficijencijom bubrega 20% lamotrigina je uklonjeno iz tijela hemodijalizom koja je trajala 4 sata (vidjeti 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: drugi antiepileptici

ATK kod: N03AX09

Mehanizam djelovanja

Rezultati farmakoloških ispitivanja su pokazali da lamotigin blokira voltažno zavisne natrijumske kanale. Lamotigin blokira ponovljenu ekscitaciju neurona i inhibira oslobađanje glutamata (neurotransmitter koji ima ključnu ulogu u nastanku epileptičkih napada). Ova dejstva doprinose antikonvulzivnim osobinama lamotigina.

Mehanizmi kojim lamotigin djeluje u liječenju bipolarnog poremećaja nisu utvrđeni, iako izgleda da voltažno zavisni natrijumski kanali imaju značajnu ulogu.

Farmakodinamika

Testovi na zdravim dobrovoljcima dizajnirani da procjene efekte lamotigina (240 mg) na centralni nervni sistem su pokazali da se njegovo djelovanje ne razlikuje od djelovanja placeba. Za razliku od lamotigina, fenitoin (1000 mg) i diazepam (10 mg) su statistički značajno poremetili finu vizuelno-motornu koordinaciju i pokrete očiju, povećali nestabilnost tijela i izazvali subjektivne sedativne efekte. U drugom ispitivanju, jedna oralna doza karbamazepina od 600 mg je značajno poremetila finu vizuelnomotornu koordinaciju i pokrete očiju, povećala nestabilnost tijela i ubrzala srčani rad, dok rezultati primjene lamotigina u dozama od 150 mg i 300 mg se nisu razlikovali od placeba.

Studija o dejstvu lamotigina na provodljivost srca

U studiji na zdravim odraslim dobrovoljcima ispitivano je dejstvo ponovljenih doza lamotigina (do 400 mg dnevno) na provodljivost srca na osnovu EKG sa 12 tačaka. Nije bilo klinički značajnog dejstva lamotigina na QT interval u poređenju sa placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција epizoda promjena raspoloženja kod pacijenata s bipolarnim poremećajem

U dva randomizirana, kontrolisana, dvostruko slijepa ispitivanja pokazana je klinička djelotvornost lamotigina u sprječavanju depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim I poremećajem.

SCAB2003 je multicentrično, dvostruko slijepo, placebo i litijum kontrolisano, randomizirano kliničko ispitivanje čiji je cilj bio da se ispita uticaj fiksne doze lamotigina na dugotrajnu prevenciju relapsa depresivne i/ili manične epizode kod pacijenata sa bipolarnim I poremećajem koji su u skorije vrijeme imali ili trenutno imaju izraženu depresivnu epizodu. Nakon stabilizovanja monoterapije lamotriginom ili kombinovane terapije lamotigin + psihotropni lijek pacijenti su bili randomizirani i podijeljeni u pet grupa: lamotigin (50, 200, 400 mg/dan), litijum (koncentracije u serumu 0,8 - 1,1 mEq/l) i placebo grupa. Ispitivanje je trajalo 76 nedjelja (18 mjeseci). Primarni ispitivani parametar je bilo vrijeme koje treba da prođe do intervencije zbog pojave epizode poremećaja raspoloženja (TIME - *Time to Intervention for a Mood Episode*), gdje se pod intervencijom podrazumijevala dodatna farmakoterapija ili elektrokonvulzivna terapija.

Studija SCAB2006 imala je sličan dizajn kao studija SCAB2003, ali se razlikovala u tome što je procijenjivana fleksibilna doza lamotrigina (100 to 400 mg dnevno) i uključila pacijente sa bipolarnim I poremećajem koji su nedavno imali epizode manije. Rezultati su prikazani u Tabeli 7.

Tabela 7: Sažetak rezultata iz studija koje su ispitivale efikasnost lamotrigina u prevenciji promjene raspoloženja kod pacijenata sa bipolarnim I poremećajem.

Dio pacijenata koji su bili bez simptoma na kraju 76. nedjelje						
	Studija SCAB2003 Bipolar I			Studija SCAB2006 Bipolar I		
Kriterijum uključivanja	Epizode depresije			Epizode manije		
	Lamotigin	Litijum	Placebo	Lamotigin	Litijum	Placebo
Bez intervencije	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-vrijednost Log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez depresije	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-vrijednost Log rank test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Bez manije	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-vrijednost Log rank test	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 kod vremena do pojave prve epizode manije/hipomanije ili mješovite epizode nije bilo statistički značajnih razlika.

Efikasnost lamotrigina u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja nije ispitivana na odgovarajući način.

Pedijatrijska populacija Djeca starosti 1-24 mjeseca

Efikasnost i bezbjednost dopunske terapije parcijalnih napada kod pacijenata starosti 1-24 mjeseca ispitani su u maloj dvostruko slijepoj placebom kontrolisanoj studiji obustave lijeka. Liječenje je počelo kod 177 pacijenata primjenom doziranja sličnog kao kod djece starosti 2-12 godina. Tablete lamotrigina od 2 mg bile su najmanje dostupne jačine, pa je doziranje prilagođeno u nekim slučajevima u fazi titracije doze (na primjer, davanjem tablete od 2 mg svakog drugog dana kada je izračunata doza bila manja od 2 mg). Nivoi u serumu mjereni su na kraju titracije od 2 nedjelje, pa su naredne doze ili smanjene ili nisu promijenjene ako su koncentracije u serumu bile veće od 0,41 µg/ml, što je bila očekivana koncentracija kod odraslih u ovom periodu. Kod nekih pacijenata na kraju druge nedjelje bilo je neophodno smanjenje doze do 90%. Pacijenti koji su reagovali (n=38) (>40% smanjenje broja konvulzija) dalje su randomizovani na placebo ili nastavak primjene lamotrigina. Liječenje nije bilo uspješno kod 84% (16/19 pacijenata) u grupi sa placebom i kod 58% (11/19 pacijenata) u grupi sa lamotriginom. Razlika nije bila statistički značajna: 26.3%, interval povjerenja 95% -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

Ukupno 256 pacijenata starosti 1-24 mjeseca liječeno je lamotriginom u dozi od 1 do 15 mg/kg dnevno do 72 nedjelje. Bezbjednosni profil lamotrigina kod djece starosti 1-24 mjeseca bio je sličan profilu kod starije djece osim što je klinički značajno pogoršanje napada (≥50%) češće prijavljivano kod djece mlađe od dvije godine (26%) nego kod starije djece (14%).

Klinička efikasnost i bezbjednost kod Lennox-Gastaut sindroma

Nema podataka koji se odnose na monoterapiju napada koji su povezani sa *Lennox-Gastaut sindromom*.

Prevenција epizoda promjena raspoloženja kod djece (10-12 godina starosti) i adolescenata (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 u odlaganju poremećaja raspoloženja kod djece i adolescenata (10-17 godina starosti) oba pola koji su imali dijagnozu bipolarnog I poremećaja i koji su se izliječili ili im se stanje poboljšalo od bipolarnih epizoda istovremenom primjenom lamotrigina u kombinacijama sa antipsihoticima ili drugim lijekovima za stabilizaciju ponašanja. Rezultati analize primarne efikasnosti (vrijeme do pojave bipolarnog događaja) nisu dostigli statističku značajnost ($p=0,0717$), zbog čega efikasnost nije dokazana. Pored toga, rezultati ispitivanja bezbjednosti su pokazali povećani broj prijava suicidalnog ponašanja kod pacijenata koji su liječeni lamotriginom: 5% (4 pacijenta) koji su dobijali lamotigin u poređenju sa 0 u grupi sa placebom (*vidjeti 4.2*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lamotigin se brzo i potpuno resorbuje u crijevima bez značajnog metabolizma prvog prolaza. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže približno 2,5 h nakon peroralne primjene. Postizanje maksimalne koncentracije u plazmi je nešto sporije nakon unosa hrane, ali to ne utiče na ukupnu resorpciju. Postoje značajne inter-individualne razlike u najvećim koncentracijama koje se postižu u ravnotežnom stanju, ali kod jednog pojedinca koncentracije rijetko variraju.

Distribucija

Vezivanje lamotrigina za proteine plazme je oko 55%. Istiskivanje sa mjesta vezivanja za proteine plazme najverovatnije ne dovodi do toksičnosti. Volumen distribucije je od 0,92 do 1,22 l/kg.

Metabolizam

UDP-glukuronil transferaza je enzim koji je odgovoran za metabolizam lamotrigina.

Lamotigin neznatno i dozno zavisno indukuje sopstveni metabolizam. Međutim, nema dokaza da lamotigin utiče na farmakokinetiku drugih antiepileptika koji se metabolišu putem citohroma P450.

Izlučivanje

Klirens lamotrigina iz plazme zdravih dobrovoljaca iznosi 30 ml/min. Klirens lamotrigina se vrši uglavnom metabolizmom u jetri i praćen je eliminacijom glukuronidnih metabolita u urinu. Manje od 10% se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom, dok se samo oko 2% izlučuje fecesom. Klirens i poluvrijeme eliminacije lamotrigina nisu dozno zavisni. Srednje poluvrijeme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca iznosi oko 33 h (raspon 14-103 sata). U ispitivanju pacijenata sa Gilbert-ovim sindromom prosječni klirens je bio za 32% manji nego kod zdravih iz kontrolne grupe, ali u granicama normalnih vrijednosti za opštu populaciju.

Na poluvrijeme eliminacije lamotrigina značajno utiče istovremena primjena drugih lijekova. Prosječno poluvrijeme eliminacije se u prosjeku smanjuje na oko 14 h kada se lamotigin primjenjuje istovremeno sa lijekovima koji indukuju enzime jetre (npr. karbamazepin ili fenitoin), a produžava na oko 70 h, kada se daje u kombinaciji samo sa valproatom (*vidjeti 4.2*).

Linearnost

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

Posebne grupe pacijenata

Djeca

Klirens lamotrigina, izražen prema tjelesnoj težini, veći je kod djece nego kod odraslih, a najveći je kod djece mlađe od pet godina. Poluvrijeme eliminacije lamotrigina je uglavnom kraće kod djece nego kod odraslih i u prosjeku iznosi oko 7 h, ako se lamotigin primjenjuje istovremeno sa lijekovima kao što su karbamazepin i fenitoin, odnosno 45-50 h ako se primjenjuje u kombinaciji samo sa valproatom (*vidjeti 4.2*).

Djeca starosti 2-26 mjeseci

Kod 143 pedijatrijska pacijenta starosti 2-26 mjeseci težine 3-16 kg klirens je smanjen u odnosu na stariju djecu iste težine koja su dobijala slične doze po kilogramu težine kao djeca starija od 2 godine. Prosječno poluvrijeme kod djece mlađe od 26 mjeseci iznosilo je 23 sata kada su dobijali terapiju koja indukuje enzime, 136 sati kada su istovremeno primali valproat i 38 sati kod pacijenata koji su liječeni bez induktora/inhibitora enzima. Varijacije oralnog klirensa između pacijenata bile su visoke u grupi

pacijenata starosti 2-26 mjeseci (47%). Predviđene koncentracije u serumu kod djece starosti 2-26 mjeseci generalno su bile u sličnom rasponu kao kod starije djece, iako je veći C_{max} bio opisan kod neke djece težine manje od 10 kg.

Osobe starijeg životnog doba

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja kod mladih i starijih pacijenata sa epilepsijom su pokazali da razlike u izlučivanju lamotrigina nisu klinički značajne. Nakon primjene jedne doze, klirens lamotrigina je bio manji za 12% kod pacijenata starije životne dobi (sa 35 ml/min kod pacijenata uzrasta od 20 godina na 31 ml/min kod pacijenata uzrasta od 70 godina). Nakon 48 nedjelja liječenja, razlika u klirensu između mlađe i starije uzrasne grupe iznosila je 10% (sa 41 ml/min na 37 ml/min). Pored toga, farmakokinetika lamotrigina je ispitivana kod 12 zdravih starijih osoba nakon primjene jedne doze od 150 mg. Prosječni klirens lamotrigina kod starijih osoba (0,39 ml/min/kg) bio je sličan prosječnom klirensu koji je dobijen u devet ispitivanja kod mladih odraslih osoba (0,31 ml/min/kg - 0,65 ml/min/kg) nakon primjene jedne doze lamotrigina od 30 do 450 mg.

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Dvanaest dobrovoljaca sa hroničnom insuficijencijom bubrega i drugih 6 pojedinaca na hemodijalizi dobijali su jednu dozu od 100 mg lamotrigina. Prosječan klirens bio je 0,42 ml/min/kg (hronični zastoj bubrega), 0,33 ml/min/kg (između hemodijaliza) i 1,57 ml/min/kg (u toku hemodijalize) u poređenju sa 0,58 ml/min/kg kod zdravih dobrovoljaca. Prosječno poluvrijeme u plazmi bilo je 42,9 sata (hronični zastoj bubrega), 57,4 sati (između hemodijaliza) i 13 sati (u toku hemodijalize) u poređenju sa 26,2 sati kod zdravih dobrovoljaca. U prosjeku se oko 20% (raspon od 5,6 do 35,1) ukupne količine lamotrigina u tijelu eliminiše u toku hemodijalize koja traje 4 sata. U ovoj grupi pacijenata početne doze lamotrigina treba da bude bazirane na lijekovima koje pacijent istovremeno koristi; smanjene doze održavanja mogu da budu efikasne kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom bubrega (*vidjeti 4.2 i 4.4*).

Poremećaj funkcije jetre

Sprovedeno je farmakokinetičko ispitivanje sa primjenom jedne doze lamotrigina u koje je bilo uključeno 24 pacijenata sa različitim stepenom oštećenja jetre i 12 zdravih dobrovoljaca (kontrola). Prosječne vrijednosti klirensa lamotrigina bile su 0,31; 0,24 i 0,10 ml/min kod pacijenata sa stepenom oštećenja A, B, odnosno C (*Child-Pugh klasifikacija*), u poređenju sa 0,34 ml/min kod zdravih ispitanika iz kontrolne grupe. Početna doza, povećanje doze i doza održavanja generalno treba da bude manja kod pacijenata sa umjerenim ili ozbiljnim oštećenjem jetre (*vidjeti 4.2*).

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Preklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na osnovu studija bezbjedne farmakologije, toksičnosti poslije ponovljene primjene, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Reproduktivne i razvojne studije toksičnosti na glodarima i kunićima nisu pokazale teratogeno dejstvo lamotrigina. U dozi manjoj ili sličnoj terapijskoj zapaženo je smanjenje mase fetusa i usporena osifikacija skeleta. Obzirom da veće doze nisu mogle da se testiraju na životinjama zbog težine toksičnosti za majku, teratogeni potencijal lamotrigina nije ispitivan u dozama većim od onih koje se primjenjuju u kliničkim ispitivanjima.

Kod štakora je primijećena pojačana fetalna kao i postnatalna smrtnost, kada se lamotrigin primjenjivao tokom kasne gestacije i u ranom postnatalnom razdoblju. Ovi efekti primijećeni su pri očekivanoj kliničkoj izloženosti.

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

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetno djelovanje lamotrigina na fertilitet. Lamotrigin je smanjio koncentraciju folne kiseline kod fetusa pacova. Pretpostavlja se da manjak folne kiseline uzrokuje povećani rizik od kongenitalnih malformacija kod životinja i ljudi.

Lamotrigin je pokazao dozno zavisnu inhibiciju hERG kanala na ćelijama embriona bubrega humanog porijekla. Inhibitorna koncentracija (IC_{50}) bila je oko 9 puta veća od najveće slobodne terapijske koncentracije. Lamotrigin nije izazivao produženje QT intervala kod životinja u ekspoziciji koja je bila skoro dvostruko veća od najveće slobodne terapijske koncentracije. U kliničkoj studiji lamotrigin nije klinički značajno uticao na QT interval kod zdravih odraslih dobrovoljaca (*vidjeti 5.1*).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da pri terapijski relevantnim koncentracijama lamotrigin djeluje kao antiaritmik klase IB. Inhibira natrijumove 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 klase IB. U temeljitom ispitivanju uticaja na QT interval lamotrigin u terapijskim dozama nije usporio ventrikularnu provodljivost (proširio QRS kompleks) kod zdravih osoba. Međutim, kod pacijenata s klinički značajnom strukturnom ili funkcionalnom srčanom bolešću lamotrigin bi mogao usporiti ventrikularnu provodljivost (proširiti QRS kompleks) i indukovati proaritmiju (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Krospovidon
- Acesulfam- kalijum (E 950)
- Aroma pomorandže
- Manitol (E421),
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Natrijum- stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lijek ne treba upotrebljavati poslije datuma označenog na pakovanju.
Pripremljena oralna suspenzija se mora odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Blister od Aclar/PVC/Al folije. Kutija sa 30 tableta za oralnu suspenziju (3 blistera po 10 tableta).

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka,
Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka,
Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18

Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LATRIGIL, tablete za oralnu suspenziju, 25 mg: 04-07.3-2-7988/22 od 23.01.2024.

LATRIGIL, tablete za oralnu suspenziju, 50 mg: 04-07.3-2-7989/22 od 23.01.2024.

LATRIGIL, tablete za oralnu suspenziju, 100 mg :04-07.3-2-7990/22 od 23.01.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA:

23.01.2024.