POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Lameptil 25 mg disperzibilne tablete
Lameptil 50 mg disperzibilne teablete
Lameptil 100 mg disperzibilne tablete
Lameptil 200 mg disperzibilne tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 25 mg disperzibilna tableta vsebuje 25 mg lamotrigina.
Ena 50 mg disperzibilna tableta vsebuje 50 mg lamotrigina.
Ena 100 mg disperzibilna tableta vsebuje 100 mg lamotrigina.
Ena 200 mg disperzibilna tableta vsebuje 200 mg lamotrigina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzibilna tableta.
Bele do umazano bele, okrogle tablete.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epilepsija

Odrasli in mladostniki, stari 13 let ali več

- Dopolnilno ali samostojno zdravljenje parcialnih in generaliziranih napadov, vključno s tonično-kloničnimi napadi.
- Zdravljenje napadov, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom. Zdravilo Lameptil 25, 50, 100 in 200 mg disperzibilne tablete se uporablja kot dodatno zdravilo, lahko pa ga uporabljamo kot začetno antiepiletično zdravilo (AEZ) za zdravljenje Lennox-Gastautovega sindroma.

Otroci in mladostniki, stari od 2 do 12 let

- Dopolnilno zdravljenje parcialnih in generaliziranih napadov, vključno s tonično-kloničnimi napadi in napadov, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom.
- Samostojno zdravljenje značilnih absenčnih napadov.

Bipolarna motnja

Odrasli, stari 18 let ali več

- Preprečevanje depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo tipa I, pri katerih se pojavljajo pretežno depresivne epizode (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Lameptil 25, 50, 100 in 200 mg disperzibilne tablete ni indicirano za zdravljenje akutnih maničnih ali depresivnih epizod.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Lameptil 25, 50, 100 in 200 mg disperzibilne tablete se lahko raztopi v majhni količini vode (vsaj toliko, da prekrije celo tableto) ali pogoltne cele z malo vode.

Če preračunani odmerek lamotrigina (na primer pri zdravljenju otrok z epilepsijo ali bolnikih z jetrno okvaro) ni izenačen z celimi tabletami, damo odmerek, ki je sestavljen iz majšega števila celih tablet.

Ponovni začetek zdravljenja

Zdravniki morajo oceniti potrebo po povečevanju do vzdrževalnega odmerka, kadar pričnejo s ponovnim zdravljenjem z lamotriginom pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z lamotriginom iz katerega koli razloga ukinjeno, ker je tveganje za hujše izpuščaje povezano z visokimi začetnimi odmerki in s prekoračitvijo priporočenega povečevanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.4). Večji kot je časovni interval od predhodnega odmerka, temeljiteje je potrebno razmisliti o povečevanju na vzdrževalni odmerek. Če je interval od prekinitve lamotrigina daljši od petih razpolovnih dob (glejte poglavje 5.2), je potrebno lamotrigin običajno povečevati do vzdrževalnega odmerka v skladu z ustrezno shemo.

Priporočeno je, da se lamotrigin pri bolnikih, pri katerih je bil ukinjen zaradi izpuščajev, povezanih s predhodnih zdravljenjem, ne uvede, razen če potencialne koristi jasno pretehtajo nad tveganjem.

Epilepsija

Priporočena povečanja odmerkov in priporočeni vzdrževalni odmerki pri odraslih in bolnikih, starih 13 let ali več (tabela 1) ter pri otrocih in mladostnikih starih od 2 do 12 let (tabela 2) so navedeni spodaj. Začetnega odmerka in nadaljnjih povečanj odmerka se ne sme preseči zaradi tveganja za pojav izpuščajev (glejte poglavje 4.4).

Ob prekinitvi sočasnega zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili ali ob uvedbi sočasnega zdravljenja z antiepileptičnimi in drugimi zdravili in lamotriginom, je potrebno upoštevati učinke teh ukrepov na farmakokinetiko lamotrigina (glejte poglavje 4.5).

Tabela 1: Odrasli in mladostniki, stari 13 let ali več – priporočena odmerna shema za zdravljenje epilepsije

Režim zdravljenja	1. + 2. teden	3. + 4. teden	Običajni vzdrževalni odmerek
Samostojno zdravljenje	25 mg/dan (enkrat dnevno)	50 mg/dan (enkrat dnevno)	100-200 mg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja je možno odmerke povečevati za največ 50 do 100 mg na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva pri nekaterih bolnikih so bili potrebni odmerki v višini 500 mg/dan za dosego želenega odziva
Dopolnilno zdravljenje SKUPAJ Z valproatom (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja za valproat je potrebno upoštevati ne glede na kakršnakoli druga sočasno uporabljena zdravila	12,5 mg/dan (25 mg vsak drugi dan)	25 mg/dan (enkrat dnevno)	100-200 mg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se odmerke lahko poveča za največ 25 do 50 mg na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva
Dopolnilno zdravljenje BREZ valproata in SKUPAJ Z induktorjem glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri zdravljenju brez valproata, toda pri zdravljenju z: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	50 mg/dan (enkrat dnevno)	100 mg/dan (dva deljena odmerka)	200-400 mg/dan (dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se odmerke lahko poveča za največ 100 mg na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva pri nekaterih bolnikih so bili potrebni odmerki v višini 700 mg/dan za dosego želenega odziva
Dopolnilno zdravljenje BREZ valproata in BREZ induktorja glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri zdravljenju z drugimi zdravili, ki niso močni zaviralci ali induktorji glukuronidacije lamotrigina	25 mg/dan (enkrat dnevno)	50 mg/dan (enkrat dnevno)	100-200 mg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se lahko odmerke poveča za največ 50 do 100 mg na 1 do 2 tedna dokler ne dosežemo optimalnega odziva
Za bolnike, ki jemljejo zdravila, katerih farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno še niso poznane (glejte poglavje 4.5), priporočamo enak režim zdravljenja kakor pri kombinaciji lamotrigina z valproatom.			

Tabela 2: Otroci in mladostniki, stari od 2 do 12 let – priporočena odmerna shema za zdravljenje epilepsije (skupni dnevni odmerek v mg/kg telesne teže na dan)

Režim zdravljenja	1. + 2. teden	3. + 4. teden	Običajni vzdrževalni odmerek
Monoterapija običajne absence	0,3 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	0,6 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	1 do 10 mg/kg/dan; pri nekaterih bolnikih so bili potrebni višji odmerki (do 15 mg/kg/dan) za dosego želenega odziva (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se odmerke lahko poveča za največ 0,6 mg/kg/dan na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva
Dopolnilno zdravljenje SKUPAJ Z valproatom (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja za valproat je potrebno upoštevati ne glede na kakršnakoli druga sočasno uporabljena zdravila	0,15 mg/kg/dan* (enkrat dnevno)	0,3 mg/kg/dan (enkrat dnevno)	1 do 5 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se odmerke lahko poveča za največ 0,3 mg/kg na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva; največji vzdrževalni odmerek je 200 mg/dan
Dopolnilno zdravljenje BREZ valproata in SKUPAJ Z induktorji glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri zdravljenju brez valproata, toda pri zdravljenju z: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	0,6 mg/kg/dan (dva deljena odmerka)	1,2 mg/kg/dan (dva deljena odmerka)	5 do 15 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se odmerke lahko poveča za največ 1,2 mg/kg na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva; največji vzdrževalni odmerek je 400 mg/dan
Dopolnilno zdravljenje BREZ valproata in BREZ induktorja glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri zdravljenju z drugimi zdravili, ki niso močni zaviralci ali induktorji glukuronidacije lamotrigina	0,3 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	0,6 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	1 do 10 mg/kg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) za dosego vzdrževanja se odmerke lahko poveča za največ 0,6 mg/kg na 1 do 2 tedna, dokler ne dosežemo optimalnega odziva; največji vzdrževalni odmerek je 200 mg/dan
Za bolnike, ki jemljejo zdravila, katerih farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno še niso poznane (glejte poglavje 4.5), priporočamo enak režim zdravljenja kakor pri kombinaciji lamotrigina z valproatom.			

Da bi zagotovili vzdrževanje terapevtskega odmerka, je potrebno spremljati otrokovo telesno težo in ob spremembi teže prilagoditi odmerek. Bolniki, stari od 2 do 6 let bodo verjetno potrebovali vzdrževalne odmerke na zgornji meji priporočenega razpona.

Če je epilepsija nadzorovana z dopolnilnim zdravljenjem, se lahko sočasno uporabljena antiepileptična zdravila ukine, zdravljenje bolnikov pa nadaljuje samo z zdravilom Lameptil.

Potrebno je upoštevati, da s trenutno razpoložljivimi jakostmi lamotrigina, ni možno natančno uvesti zdravljenja z lamotriginom v skladu s priporočenimi smernicami za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kakor 17 kg.

Otroci, mlajši od 2 let
Na voljo je le malo podatkov o učinkovitosti in varnosti lamotrigina kot dodatnega zdravljenja parcialnih napadov pri otrocih v starosti od 1 meseca do 2 let (glejte poglavje 4.4). Podatkov za otroke do 1 meseca starosti ni. Zato uporaba zdravila Lameptil 25, 50, 100 in 200 mg disperzibilne tablete ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 2 let. Če se glede na klinične potrebe vseeno odločite za takšno zdravljenje, glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2.

Bipolarna motnja

Priporočena povečanja odmerkov in priporočeni vzdrževalni odmerki pri odraslih, starih 18 let ali več so navedeni v spodnjih tabelah. Prehodni režim zahteva povečevanje odmerka lamotrigina do vzdrževalnega odmerka, ki vzdržuje stabilno stanje bolnika v obdobju 6 tednov (tabela 3). Po tem obdobju se druga psihotropna in/ali antiepileptična zdravila lahko ukine, če je to klinično indicirano (tabela 4). Spodaj so prav tako navedene potrebne prilagoditve odmerkov ob sočasnem zdravljenju z drugimi psihotropnimi in/ali antiepileptičnimi zdravili (tabela 5). Začetnega odmerka in nadaljnjih povečanj odmerka se ne sme preseči zaradi tveganja za pojav izpuščajev (glejte poglavje 4.4).

Tabela 3: Odrasli, stari 18 let ali več – priporočena povečanja odmerkov do dnevnega vzdrževalnega odmerka pri zdravljenju bipolarne motnje

Režim zdravljenja	1. + 2. teden	3. + 4. teden	5. teden	Ciljni stabilizacijski odmerek (6. teden)*
Samostojno zdravljenje z lamotriginom ALI dopolnilno zdravljenje BREZ valproata in BREZ induktorjev glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri zdravljenju z drugimi zdravili, ki niso močni zaviralci ali induktorji glukuronidacije lamotrigina	25 mg/dan (enkrat dnevno)	50 mg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	100 mg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	200 mg/dan – običajni ciljni odmerek za optimalen odziv (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) V kliničnih študijah uporabljeni odmerki v razponu od 100 do 400 mg/dan
Dopolnilno zdravljenje SKUPAJ Z valproatom (inhibitor glukuronidacije lamotrigina - glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja za valproat je potrebno upoštevati ne glede na kakršnakoli druga sočasno uporabljena zdravila	12.5 mg/dan (25 mg vsak drugi dan)	25 mg/dan (enkrat dnevno)	50 mg/dan (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka)	100 mg/dan – običajni ciljni odmerek za optimalen odziv (enkrat dnevno ali dva deljena odmerka) Največji dnevni odmerek je 200 mg in se lahko uporabi glede na klinični odziv
Dopolnilno zdravljenje BREZ valproata in SKUPAJ Z induktorji glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri zdravljenju brez valproata, toda pri zdravljenju z: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	50 mg/dan (enkrat dnevno)	100 mg/dan (dva deljena odmerka)	200 mg/dan (dva deljena odmerka)	300 mg/dan v tednu 6; če je potrebno, povečanje na običajni dnevni ciljni odmerek 400 mg v tednu 7, da bi dosegli optimalen odziv (dva deljena odmerka)
Za bolnike, ki jemljejo zdravila, katerih farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno še niso poznane (glejte poglavje 4.5), priporočamo stopnjevanje odmerka kakor pri kombinaciji lamotrigina z valproatom. * Ciljni odmerek, ki vzdržuje stabilno stanje bolnika, se bo spreminjal glede na klinični odziv bolnika.				

Tabela 4: Odrasli, stari 18 let ali več – dnevni vzdrževalni odmerki za vzdrževanje stabilnega stanja bolnika po ukinitvi sočasno predpisanih zdravil pri zdravljenju bipolarne motnje

Ko so ciljni dnevni vzdrževalni odmerki za vzdrževanje stabilnega stanja bolnika doseženi, se lahko zdravljenje z drugimi zdravili ukine, v skladu s spodnjo tabelo.

Režim zdravljenja	Sedanji odmerek lamotrigina za vzdrževanje stabilnega stanja bolnika (pred ukinitvijo)	1. teden (začetek ukinitve zdravljenja)	2. teden	3. teden in naprej *
Ukinitev zdravljenja z valproatom (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5), odvisno od začetnega odmerka lamotrigina:				
Ko je valproat ukinjen, dvojni stabilizacijski odmerek ne presega povečanja odmerka za več kot 100 mg/teden	100 mg/dan	200 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (200 mg/dan) (dva deljena odmerka)	
	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan	Vzdrževanje tega odmerka (400 mg/dan)
Ukinitev zdravljenja z induktorji glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5), odvisno od začetnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri ukinitvi naslednjega:				
fenitoinom	400 mg/dan	400 mg/dan	300 mg/dan	200 mg/dan
karbamazepinom fenobarbitonom primidonom	300 mg/dan	300 mg/dan	225 mg/dan	150 mg/dan
rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	200 mg/dan	200 mg/dan	150 mg/dan	100 mg/dan
Ukinitev zdravljenja z zdravili, ki NISO močni zaviralci ali induktorji glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri ukinitvi naslednjega: fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	Ohranite ciljni odmerek, ki je dosežen s povečanji odmerkov (200 mg/dan; dva deljena odmerka) (razpon odmerjanja od 100 do 400 mg/dan)			
Za bolnike, ki jemljejo zdravila, katerih farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno še niso poznane (glejte poglavje 4.5), priporočamo enak režim zdravljenja kakor pri kombinaciji lamotrigina z valproatom. * Če je potrebno, se odmerke lahko poveča na 400 mg/dan.				

Tabela 5: Odrasli, stari 18 let ali več – prilagoditev dnevnega odmerka lamotrigina ob uvedbi dopolnilnega zdravljenja pri zdravljenju bipolarne motnje

Kliničnih izkušenj s prilagajanjem dnevnega odmerka lamotrigina po dodajanju drugih zdravil ni. Vendar pa se lahko na osnovi študij interakcij zdravil poda naslednja priporočila:

Režim zdravljenja	Sedanji odmerek lamotrigina za vzdrževanje stabilnega stanja bolnika (pred dodajanjem)	1. teden (začetek dodajanja)	2. teden	3. teden in naprej *
Uvedba zdravljenja z valproatom (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5), odvisno od začetnega odmerka lamotrigina:				
Pri uvedbi zdravljenja z valproatom je potrebno upoštevati ta režim odmerjanja ne glede na kakršnakoli druga sočasno uporabljena zdravila	200 mg/dan	100 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (100 mg/dan)	
	300 mg/dan	150 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (150 mg/dan)	
	400 mg/dan	200 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (200 mg/dan)	
Uvedba zdravljenja z induktorji glukuronidacije lamotrigina pri bolnikih, ki NE jemljejo valproata (glejte poglavje 4.5), odvisno od začetnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati brez valproata, pri dodajanju:	200 mg/dan	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan
fenitoinom karbamazepinom fenobarbitonom primidonom rifampicinom lopinavirom/ritonavirom	150 mg/dan	150 mg/dan	225 mg/dan	300 mg/dan
	100 mg/dan	100 mg/dan	150 mg/dan	200 mg/dan
Uvedba zdravljenja z zdravili, ki NISO močni zaviralci ali induktorji glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja je potrebno upoštevati pri ukinitvi zdravljenja z drugimi zdravili, ki niso močni zaviralci ali induktorji glukuronidacije lamotrigina	Ohranite ciljni odmerek, ki je dosežen s povečanji odmerkov (200 mg/dan; dva deljena odmerka) (razpon odmerjanja od 100 do 400 mg/dan)			
Za bolnike, ki jemljejo zdravila, katerih farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno še niso poznane (glejte poglavje 4.5), priporočamo enak režim zdravljenja kakor pri kombinaciji lamotrigina z valproatom.				

Ukinitev zdravljenja z zdravilom Lameptil lamotriginom pri bolnikih z bipolarno motnjo
V kliničnih študijah ni bilo povečanja incidence, resnosti ali vrst neželenih učinkov po nenadni ukinitvi lamotrigina v primerjavi s placebom. Zato lahko bolnikom zdravilo Lameptil ukinemo brez postopnega zniževanja odmerka.

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let
Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Lameptil pri otrocih, mlajših od 18 let, uporaba le-tega pri tej skupini otrok ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Splošna priporočila glede odmerjanja zdravila Lameptil pri posebnih skupinah bolnikov

Ženske, ki jemljejo hormonske kontraceptive
Uporaba kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) za približno dvakrat poveča očistek lamotrigina in tako zmanjša koncentracijo lamotrigina. Po titriranju bodo večinoma potrebni večji (celo dvakratni) vzdrževalni odmerki lamotrigina, da je dosežen največji terapevtski odziv. V tednu, ko bolnice ne jemljejo kontraceptivov, so pri le-teh opazili dvakratno povečanje ravni lamotrigina.
Pojava neželenih učinkov povezanih z odmerkom, ni mogoče izključiti. Zato je potrebno premisliti o uporabi kontraceptivov brez enotedenskega premora pri začetnem zdravljenju (na primer, neprekinjena uporaba kontraceptivov ali nehormonskih metod; glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Začetek uporabe hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in NE jemljejo induktorjev glukuronidacije lamotrigina
Vzdrževalni odmerek lamotrigina bo potrebno v večini primerov zvišati za celo do dvakrat (glejte poglavje 4.4 in 4.5). Priporočeno je, da se od začetka jemanja hormonskih kontraceptivov tedensko povečuje dnevne odmerke lamotrigina v višini od 50 do 100 mg v skladu z individualnim kliničnim odzivom.
Povečanja odmerkov naj ne presegajo te stopnje, razen kadar klinični odziv bolnika to dopušča. Upošteva se lahko meritve serumske koncentracije lamotrigina pred in po začetku jemanja hormonskih kontraceptivov, kot potrditev vzdrževanja osnovne koncentracije lamotrigina. Po potrebi se odmerek prilagodi. Pri ženskah, ki jemljejo hormonske kontraceptive, katerih cikel jemanja predvideva en teden neaktivnega zdravljenja (»teden brez tabletk«), je potrebno serumske ravni lamotrigina preveriti v obdobju aktivnega zdravljenja, torej od 15 do 21 dne v ciklu jemanja tabletk. Zato je potrebno premisliti o uporabi kontraceptivov brez enotedenskega premora pri začetnem zdravljenju (na primer, neprekinjena uporaba kontraceptivov ali nehormonskih metod; glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Prenehanje jemanja hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in NE jemljejo induktorjev glukuronidacije lamotrigina
Vzdrževalni odmerek lamotrigina bo potrebno v večini primerov zmanjšati za celo do 50 % (glejte poglavje 4.4 in 4.5). Priporočeno je postopno tedensko zmanjševanje dnevnega odmerka lamotrigina v višini od 50 do 100 mg (vendar ne več kot 25 % celotnega dnevnega odmerka na teden) v obdobju 3 tednov, če je to v skladu z individualnim kliničnim odzivom. Upošteva se lahko meritve serumske koncentracije lamotrigina pred in po začetku jemanja hormonskih kontraceptivov, kot potrditev vzdrževanja osnovne koncentracije lamotrigina. Pri ženskah, ki želijo prenehati jemati hormonske kontraceptive, katerih cikel jemanja predvideva

en teden neaktivnega zdravljenja (»teden brez tabletk«), je potrebno serumske ravni lamotrigina preveriti v 3. tednu aktivnega zdravljenja, torej od 15 do 21 dne v ciklu jemanja tabletk. Vzorcev za oceno ravni lamotrigina po trajni prekinitvi jemanje kontraceptiva se ne sme vzeti v obdobju prvega tedna po prenehanju jemanja tabletk.

Začetek zdravljenja z lamotriginom pri bolnicah, ki že jemljejo hormonske kontraceptive
Povečanje odmerka mora biti storjeno v skladu s priporočili za običajno odmerjanje, kot je zapisano v tabelah.

Začetek in prenehanje uporabe hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in JEMLJEJO induktorje glukuronidacije lamotrigina
Prilagoditev na priporočeni vzdrževalni odmerek lamotrigina morda ne bo potrebna.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje priporočenega odmerka ni potrebno. Farmakokinetika lamotrigina se v tej starostni skupini ne razlikuje pomembneje od drugih starostnih kategorij (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri uporabi zdravila Lampeptil pri bolnikih z ledvično odpovedjo je potrebna previdnost. Pri bolnikih s končnim stadijem ledvične odpovedi morajo začetni odmerki lamotrigina temeljiti na bolnikovem režimu sočasnega zdravljenja z zdravili; pri bolnikih z znatno zmanjšano ledvično funkcijo so lahko učinkoviti zmanjšani vzdrževalni odmerki (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Okvarjeno delovanje jeter

Bolnikom z zmerno oslabljeno funkcijo jeter (Child-Pugh stopnja B) je treba začetni, pospeševalni in vzdrževalni odmerek na splošno zmanjšati za približno 50 %, bolnikom s hudo oslabljeno funkcijo jeter (Child-Pugh stopnja C) pa za 75 %. Stopnjevanje in vzdrževalne odmerke je potrebno prilagoditi glede na klinični odziv (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kožni izpuščaji
V prvih osmih tednih po začetku zdravljenja z lamotriginom so poročali o neželenih učinkih v obliki kožnih reakcij. Večina izpuščajev je blagih in izginejo sami od sebe; poročali pa so tudi o hujših kožnih reakcijah, ki so zahtevale hospitalizacijo in prenehanje zdravljenja z lamotriginom.
Te kožne reakcije so vključevale potencialno življenjsko nevarne izpuščaje kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8).

Pri odraslih, ki so sodelovali v raziskavah in so prejemali lamotrigin po trenutno priporočeni odmerni shemi, je bila pojavnost resnih kožnih izpuščajev približno 1 od 500 bolnikov z epilepsijo. V približno polovici primerov je šlo za Stevens-Johnsonov sindrom (pri 1 na 1000). V kliničnih raziskavah z lamotriginom pri bolnikih z bipolarno motnjo je incidenca hudih izpuščajev približno 1 na 1000.

Tveganje za pojav resnih kožnih izpuščajev pri otrocih je večje kot pri odraslih. Po dosegljivih podatkih iz številnih študij se lahko sklepa o pojavnosti izpuščajev, ki so bili povezani s hospitalizacijo pri otrocih z epilepsijo, ki znaša od 1 na 300 do 1 na 100.

Pri otrocih se lahko pojav izpuščaja ob začetku zdravljenja zamenja za infekcijo. Če se izpuščaj in povišana temperatura pojavita v prvih osmih tednih zdravljenja z lamotriginom, mora zdravnik upoštevati, da je to možna reakcija na zdravilo.

Kaže, da je splošno tveganje za nastanek izpuščaja pole tega tesno povezano:

- z zdravljenjem z velikimi začetnimi odmerki lamotrigina in s prekoračenjem priporočil za večanje odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.2);
- s sočasnim zdravljenjem z valproatom (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z alergijo ali izpuščajem v anamnezi ob zdravljenju z drugimi antiepileptičnimi zdravili, ker je bila pogostnost blagega izpuščaja po zdravljenju z lamotriginom pri teh bolnikih približno trikrat višja kakor pri bolnikih, ki v anamnezi niso imeli alergije ali izpuščaja.

Vse bolnike (odrasle in otroke), ki dobijo izpuščaj, je potrebno nemudoma pregledati in zdravljenje z zdravilom Lameptil takoj prekiniti, razen, če je vzročna povezava med izpuščajem in lamotriginom jasno izključena. Priporočeno je, da se zdravljenje z zdravilom Lameptil pri bolnikih, pri katerih je bilo ukinjeno zaradi izpuščajev, povezanih s predhodnim zdravljenjem, ne uvede, razen če potencialne koristi jasno pretehtajo tveganje.

Poročali so tudi o izpuščaju kot sestavnem delu preobčutljivostnega sindroma, pri katerem se pojavlja različen vzorec sistemskih simptomov, kot so povišana temperatura, limfadenopatija, obrazni edem ter krvne in jetrne spremembe (glejte poglavje 4.8). Klinična resnost sindroma je lahko zelo različna in lahko redko privede tudi do nastanka diseminirane intravaskularne koagulacije in odpovedi delovanja več organov. Pomembno je upoštevati, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti (na primer povišana telesna temperatura, limfadenopatija) prisotni, čeprav izpuščaj ni opazen. Če se pojavijo našteti znaki in simptomi, moramo bolnikovo zdravstveno stanje nemudoma oceniti in zdravljenje z z zdravilom Lameptil ukiniti, kadar ne moremo razkriti drugega vzroka njihovega pojava.

<u>Klinično poslabšanje in tveganje za samomor</u>

Pri bolnikih, ki so bili zaradi različnih indikacij zdravljeni z antiepileptičnimi zdravili so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Metaanaliza s placebom nadzorovanih preskušanj antiepileptičnih zdravil je pokazala malo povečano tveganje za pojav

samomorilnega razmišljanja in vedenja. Mehanizem za pojav tega tveganja ni znan, podatki ki so na voljo pa ne izključujejo možnosti pojava povečanega tveganja pri lamotriginu.

Zato je potrebno bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je potrebno svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če bi se pojavili znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Pri bolnikih z bipolarno motnjo se lahko pojavi poslabšanje depresivnih simptomov in/ali samomorilnost ne glede na to, ali jemljejo zdravila za bipolarno motnjo, vključno z zdravilom Lameptil . Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo zdravilo Lameptilza zdravljenje bipolarne motnje, natančno spremljati glede kliničnega poslabšanja (vključno s pojavom novih simptomov) in samomorilnosti, zlasti na začetku zdravljenja in v času spremembe odmerka. Pri nekaterih bolnikih, na primer tistih s samomorilnim vedenjem ali mislimi v anamnezi ali pri mladih odraslih bolnikih in bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, lahko obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora. Te bolnike je med zdravljenjem zato potrebno skrbno spremljati.

Pri bolnikih, ki izkusijo klinično poslabšanje (vključno z razvojem novih simptomov) in/ali pojav samomorilnih misli/vedenja, zlasti, če so ti simptomi hudi in se pojavijo nenadoma ter niso bili del bolnikovih trenutnih simptomov, je potrebno razmisliti o spremembi režima zdravljenja, vključno z možnostjo ukinitve zdravila.

Hormonski kontraceptivi

Vpliv hormonskih kontraceptivov na učinkovitost lamotrigina
Uporaba kombinacije etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) za približno dvakrat poveča očistek lamotrigina in tako zmanjša koncentracijo lamotrigina (glejte poglavje 4.5). Zmanjšana koncentracija lamotrigina je bila povezana z izgubo nadzora nad epileptičnimi napadi. Po titriranju bodo večinoma potrebni večji (celo dvakratni) vzdrževalni odmerki lamotrigina, da je dosežen največji terapevtski odziv. Po prenehanju uporabe hormonskih kontraceptivov se lahko očistek lamotrigina prepolovi.
Povečanje koncentracije lamotrigina je lahko povezano s pojavom od odmerka odvisnih neželenih učinkov. Bolnike je potrebno glede tega kontrolirati.

Pri ženskah, ki ne prejemajo induktorja glukuronidacije lamotrigina in ki sočasno uporabljajo hormonske kontraceptive, katerih cikel jemanja predvideva en teden neaktivnega zdravljenja (npr. »teden brez tabletke«), se bo koncentracija lamotrigina v tem obdobju postopoma prehodno povečala (glejte poglavje 4.2). Takšne spremembe v koncentraciji lamotrigina lahko spremljajo neželeni učinki. Zato je potrebno premisliti o uporabi kontraceptivov brez enotedenskega premora pri začetnem zdravljenju (na primer, neprekinjena uporaba kontraceptivov ali nehormonskih metod). Interakcije med drugimi peroralnimi kontraceptivi ali HNZ in lamotriginom niso raziskane, vendar lahko podobno vplivajo na farmakokinetične parametre lamotrigina.

Vpliv lamotrigina na učinkovitost hormonskih kontraceptivov

Študija medsebojnega delovanja pri 16 zdravih prostovoljkah je pokazala, da sočasna uporaba lamotrigina in hormonskega kontraceptiva (kombinacije etinilestradiola/levonorgestrela) povzroči zmerno povečanje očistka levonorgestrela in spremembe FSH in LH v serumu (glejte poglavje 4.5). Vpliv teh sprememb na ovulacijsko aktivnost jajčnikov ni znan. Vendar pa pri nekaterih bolnicah ni mogoče izključiti zmanjšane učinkovitosti kontraceptiva , ki so sočasno prejemale hormonske pripravke in lamotrigin. Zato je potrebno bolnicam naročiti, naj takoj sporočijo spremembe v menstruacijskem ciklusu, npr. vmesne krvavitve.

Dihidrofolat-reduktaza

Lamotrigin rahlo zavira dihidrofolat-reduktazo, zato med dolgotrajnim zdravljenjem obstaja možnost ovirane presnove folata (glejte poglavje 4.6). Vendar lamotrigin pri človeku med dolgotrajno uporabo do 1 leta ni pomembno spremenil koncentracije hemoglobina, povprečnega korpuskularnega volumna, koncentracije folata v eritrocitih ali v serumu, v obdobju 5 let pa ne koncentracije folata v eritrocitih.

Odpoved ledvic

V študijah posamičnega odmerka pri preiskovancih z odpovedjo ledvic v zadnji fazi, se plazemska koncentracija lamotrigina ni pomembno spremenila. Vendar je treba pričakovati kopičenje glukuronidnega presnovka, zato je pri zdravljenju bolnikov z odpovedjo ledvic potrebna previdnost.

Bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki vsebujejo lamotrigin

Bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki vsebujejo lamotrigin, zdravila Lameptil 25, 50, 100 in 200 mg disperzibilne tablete ne smejo prejeti brez posveta z zdravnikom.

Razvoj pri otrocih

Ni podatkov o vplivu lamotrigina na rast, spolno dozorevanje ter kognitivni, čustveni in vedenjski razvoj otrok.

Previdnostni ukrepi pri epilepsiji

Kot velja za druga antiepileptična zdravila, lahko nenadna ukinitev zdravljenja z zdravilom Lameptil lamotriginom povzroči odtegnitvene konvulzije. Odmerek zdravila Lameptil je potrebno zniževati postopoma v obdobju dveh tednov, razen v primerih, ko je treba zdravilo zaradi varnosti (npr. izpuščaja) opustiti na hitro.

V literaturi so opisani primeri hudih konvulzivnih napadov vključno s status epilepticus-om, ki lahko povzročijo rabdomiolizo, disfunkcijo različnih organov in diseminirano intravaskularno koagulacijo, včasih s smrtnim izidom. Podobni primeri so se pojavili med uporabo lamotrigina.

Kaže se lahko tudi klinično pomembno poslabšanje pogostnosti napadov, namesto izboljšanja. Pri bolnikih z več kot eno vrsto napadov je potrebno opaženo korist nadzora ene vrste napadov pretehtati v primerjavi z morebitnim poslabšanjem druge vrste napadov.

Lamotrigin lahko poslabša miokloničnе napade.

Podatki kažejo, da je odziv pri kombinaciji z induktorji encimov manjši kot pri kombinaciji z antiepileptičnimi zdravili, ki ne inducirajo encimov. Razlog za to ni jasen.
Pri otrocih, ki jemljejo lamotrigin za zdravljenje značilnih absenčnih napadov, je mogoče, da se učinkovitost ne ohrani pri vseh bolnikih.

Previdnostni ukrepi pri bipolarni motnji

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let
Pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo in drugimi psihiatričnimi motnjami je zdravljenje z antidepresivi povezano z večjim tveganjem za samomorilne misli in samomorilno vedenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravilnimi pripravki in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ugotovljeno je, da so za presnovo lamotrigina odgovorni encimi UDP-glukuronil-transferaze. Ni dokazov, da bi lamotrigin klinično pomembno induciral ali zaviral jetrne oksidacijske encime za presnovo zdravil, zato ni verjetno, da bi prišlo do interakcij med lamotriginom in zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450. Lamotrigin lahko inducira svoje lastno presnovo, vendar je ta učinek zmeren in ni verjetno, da bi imel pomembne klinične posledice.

Tabela 6: Vpliv drugih zdravil na glukuronidacijo lamotrigina

Zdravila, ki pomembno zavirajo glukuronidacijo lamotrigina	Zdravila, ki pomembno inducirajo glukuronidacijo lamotrigina	Zdravila, ki pomembno ne zavirajo niti ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina
valproat	fenitoin	okskarbazepin
	karbamazepin	felbamat
	fenobarbiton	gabapentin
	primidon	levetiracetam
	rifampicin	pregabalin
	lopinavir/ritonavir	topiramat
	kombinacija etinilestradiola/levonorgestrela*	zonisamid
		litij
		bupropion
		olanzapine
		okskarbazepin

* Drugi peroralni kontraceptivi in HNZ niso raziskani, vendar imajo lahko podoben vpliv na farmakokinetične parametre lamotrigina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Medsebojno delovanje z antiepileptičnimi zdravili

Valproat, ki zavira glukuronidacijo lamotrigina, zmanjša njegovo presnovo in skoraj dvakrat podaljša povprečni razpolovni čas lamotrigina. Za bolnike, ki se sočasno zdravijo z valproatom, je potrebo uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Nekatera antiepileptična zdravila (kot na primer fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton in primidon), ki inducirajo jetrne encime za presnovo zdravil, inducirajo glukuronidacijo lamotrigina in pospešijo njegovo presnovo. Za bolnike, ki se sočasno zdravijo s fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ali primidonom, je potrebno uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so jemali karbamazepin, so po začetku zdravljenja z lamotriginom poročali o učinkih na osrednje živčevje, vključno z omotico, ataksijo, dvojnim ali zamegljenim vidom in navzejo. Ti učinki po zmanjšanju odmerka karbamazepina ponavadi izginejo. Podoben učinek so opazili med študijo lamotrigina in okskarbazepina pri zdravih odraslih prostovoljcih, toda zmanjšanja odmerka niso raziskali.

V literaturi so opisani primeri zmanjšanja koncentracije lamotrigina, ko so prejemali lamotrigin v kombinaciji z okskarbazepinom. Toda v prospektivni študiji zdravih odraslih prostovoljcev, ki so jemali 200 mg lamotrigina in 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin ni spremenil presnove lamotrigina, lamotrigin pa ni spremenil presnove okskarbazepina. Zato je potrebno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z okskarbazepinom, uporabiti režim zdravljenja za dodatno zdravljenje z lamotriginom brez valproata in brez induktorjev glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.2).

V študiji zdravih prostovoljcev sočasna uporaba felbamata (1200 mg dvakrat dnevno) in lamotrigina (100 mg dvakrat dnevno 10 dni) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko lamotrigina.

Retrospektivna analiza plazemske koncentracije pri bolnikih, ki so dobivali lamotrigin tako z gabapentinom kot brez njega, kaže, da gabapentin ne spreminja navideznega očistka lamotrigina.

Možne interakcije med levetiracetamom in lamotriginom so ocenili z merjenjem koncentracij obeh zdravil v serumu med kliničnimi preskušanji, kontroliranimi s placebom. Ti podatki kažejo, da lamotrigin ne vpliva na farmakokinetiko levetiracetama, levetiracetam pa ne vpliva na farmakokinetiko lamotrigina.

Sočasna uporaba pregabalina (200 mg 3-krat na dan) ni vplivala na plazemsko koncentracijo lamotrigina v stanju dinamičnega ravnovesja. Med lamotriginom in pregabalinom ni farmakokinetičnih interakcij.

Topiramat ni spremenil plazemske koncentracije lamotrigina. Uporaba lamotrigina je povzročila 15 % povečanje koncentracije topiramata.

V študiji bolnikov z epilepsijo 35-dnevna sočasna uporaba zonisamida (200 do 400 mg/dan) in lamotrigina (150 do 500 mg/dan) ni pomembno vplivala na farmakokinetiko lamotrigina.

Čeprav so poročali o spremembah v plazemskih koncentracijah drugih antiepileptičnih zdravil, kontrolirane klinične študije niso pokazale vpliva lamotrigina na plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil. Ugotovitve študij *in vitro* kažejo, da lamotrigin ne izpodriva drugih antiepileptičnih zdravil z beljakovinskih vezavnih mest.

Medsebojno delovanje s psihoaktivnimi snovmi

Sočasna uporaba 100 mg lamotrigina na dan ni spremenila farmakokinetike litija pri 20 zdravih preiskovancih, ki so šest dni jemali po 2 g brezvodnega litijevega glukonata dvakrat na dan.

Večkratni peroralni odmerki bupropiona pri 12 preiskovancih niso statistično značilno vplivali na farmakokinetiko lamotrigina po posamičnem odmerku, AUC lamotrigin-glukuronida pa se je le rahlo povečala.

V študiji zdravih odraslih prostovoljcev je 15 mg olanzapina znižalo AUC lamotrigina za povprečno 24 %, njegovo C_{max} pa za 20 %. Praviloma ni mogoče pričakovati, da bi bil učinek tega velikostnega reda klinično pomemben. Lamotrigin v odmerku 200 mg ni vplival na farmakokinetiko olanzapina.

Večkratni peroralni odmerki lamotrigina 400 mg na dan pri 14 zdravih odraslih prostovoljcih niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko risperidona po posamičnem odmerku 2 mg. Po sočasni uporabi 2 mg risperidona in lamotrigina je 12 od 14 prostovoljcev navajalo zaspanost. Pri samostojni uporabi risperidona, je bil ta delež 1 od 20, ko pa je bil lamotrigin uporabljen sam, pa nič.

Poskusi *in vitro* kažejo, da sočasna inkubacija z amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ali lorazepamom le minimalno inhibira primarni presnovek lamotrigina, 2-N-glukuronida. Ti poskusi tudi kažejo, da ni pričakovati inhibicije presnove lamotrigina s klozapinom, fluoksetinom, fenelzinom, risperidonom, sertralinom ali trazodonom. Poleg tega je študija presnove bufuralola z uporabo pripravkov človeških jetrnih mikrosomov pokazala, da lamotrigin ne bi zmanjšal očistka zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6.

Medsebojno delovanje s hormonskimi kontraceptivi

Vpliv hormonskih kontraceptivov na farmakokinetiko lamotrigina
V študiji 16 prostovoljk je uporaba kombiniranih kontracepcijskih tablet s 30 µg etinilestradiola/150 µg levonorgestrela povzročila približno dvakratno povečanje očistka peroralnega lamotrigina, to pa je povzročilo povprečno 52 % zmanjšanje AUC in povprečno 39 % zmanjšanje C_{max} lamotrigina. Serumska koncentracija lamotrigina se je v tednu

neaktivnega zdravljenja (vključno s "tednom brez tabletke") povečala. Koncentracija lamotrigina je bila na koncu tedna neaktivnega zdravljenja v povprečju približno dvakrat večja kot med sočasno uporabo s kombinirano kontracepcijsko tableto (glejte poglavje 4.4). Uporaba hormonskih kontraceptivov sama po sebi ne zahteva prilagoditve priporočenih smernic za zviševanje odmerka lamotrigina, toda po začetku ali prenehanju jemanja hormonskih kontraceptivov bo potrebno zvišati ali znižati vzdrževalni odmerek lamotrigina (glejte poglavje 4.2).

Vpliv lamotrigina na farmakokinetiko hormonskih kontraceptivov
V študiji 16 prostovoljk, odmerek 300 mg lamotrigina v stanju dinamičnega ravnovesja ni vplival na farmakokinetiko etinilestradiola v kombinirani kontracepcijski tableti. Ugotovili so zmerno povečanje peroralnega očistka levonorgestrela, kar je povzročilo povprečno 19 % zmanjšanje AUC in povprečno 12 % zmanjšanje C_{max} levonorgestrela. Merjenje FSH, LH in estradiola v serumu med študijo je pri nekaterih preiskovankah pokazalo zmanjšanje supresije hormonske aktivnosti jajčnikov, čeprav meritve progesterona, v serumu pri nobeni od 16 preiskovank, niso pokazale hormonskih znakov ovulacije. Vpliv zmernega povečanja očistka levonorgestrela in sprememb FSH in LH v serumu na ovulacijsko aktivnost jajčnikov ni znan (glejte poglavje 4.4). Učinki ostalih odmerkov lamotrigina, razen 300 mg/dan, niso bili raziskani in študije z drugimi ženskimi hormonskimi pripravki niso bile izvedene.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

V študiji 10 moških prostovoljcev je rifampicin povečal očistek lamotrigina in zmanjšal razpolovni čas lamotrigina zaradi indukcije jetrnih encimov odgovornih za glukuronidacijo. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo rifampicin, je treba uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

V študiji zdravih prostovoljcev je lopinavir/ritonavir približno prepolovil plazemsko koncentracijo lamotrigina, verjetno z indukcijo glukuronidacije. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z lopinavirjem/ritonavirjem, je potrebno uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.6 Nosečnost in dojenje

Tveganje povezano z antipelieptičnimi zdravili na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je potrebno znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptičnimi zdravili. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je potrebno izogniti nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili, je tveganje za kongenitalne malformacije 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence med prebivalstvom na splošno, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane malformacije so zajčja ustnica, malformacije srca in ožilja in okvara nevralne cevi. Zdravljenje z več antiepileptičnimi zdravili je povezano z

večjim tveganjem za kongenitalne malformacije v primerjavi z monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je to mogoče.

Tveganje povezano z lamotriginom

Nosečnost
Z epidemiološkimi študijami, v katere je bilo vključenih približno 2000 žensk, ki so med nosečnostjo prejemale monoterapijo z lamotriginom, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za kongenitalne malformacije. En register je navajal večjo incidenco obraznih razpok. Druge podatkovne zbirke teh ugotovitev niso potrdile. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Če je zdravljenje z zdravilom Lameptil med nosečnostjo nujno, je priporočljivo uporabiti najmanjši možni terapevtski odmerek.

Lamotrigin rahlo zavira reduktazo dihidrofolne kisline in bi tako lahko z zmanjšanjem koncentracije folne kisline teoretično povzročil tveganje za embrio-fetalno okvaro (glejte poglavje 4.4). Priporočeno je uživanje folne kisline med načrtovanjem nosečnosti in v zgodnji nosečnosti.

Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo lamotrigina in/ali njegov terapevtski učinek. Poročali so o zmanjšanju plazemske koncentracije lamotrigina med nosečnostjo in s tem povezano tveganje izgube nadzora nad napadi. Po porodu se lahko koncentracija lamotrigina hitro poveča in obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, ki so odvisni od odmerka. Zato je potrebno serumsko koncentracijo lamotrigina spremljati pred nosečnostjo, med nosečnostjo in po njej, pa tudi kmalu po porodu. Če je potrebno, je treba odmerek prilagoditi, da bo ostala serumska koncentracija lamotrigina enaka kot pred nosečnostjo, ali ga prilagoditi glede na klinični odziv. Poleg tega je potrebno bolnice po porodu kontrolirati glede neželenih učinkov, odvisnih od odmerka.

Dojenje
Podatki kažejo, da lamotrigin prehaja v materino mleko. Pri nekaterih dojenčkih je serumska koncentracija lamotrigina dosegla raven, pri kateri se lahko pojavijo farmakološki učinki.

Možne koristi dojenja je treba pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za neželene učinke pri dojenčku. Če se ženska odloči, da bo med zdravljenjem z lamotriginom dojila, je treba dojenčka nadzirati glede pojava neželenih učinkov.

Plodnost
Poskusi na živalih niso pokazali, da bi lamotrigin vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker se odziv na antiepileptična zdravila od bolnika do bolnika razlikuje, se morajo bolniki, ki za zdravljenje epilepsije jemljejo zdravilo Lameptil, z zdravnikom posvetovati glede specifičnih vprašanj o upravljanju vozil in epilepsiji.

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Dve študiji s prostovoljci sta pokazali, da se vpliv lamotrigina na fino vizualno-motorično koordinacijo, gibe oči, nihanje telesa in subjektivne sedativne učinke ne razlikuje od placeba. V kliničnih preskušanjih z lamotriginom so zabeležili nevrološke neželene učinke, kot na primer omotica in dvojen vid. Zato morajo bolniki ugotoviti, kako zdravljenje z zdravilom Lameptil vpliva nanje, preden vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Glede na podatke, ki so trenutno na voljo, so neželeni učinki razdeljeni na specifični poglavji pri epilepsiji in bipolarni motnji. Vendar morate za celotno oceno varnosti lamotrigina upoštevati obe poglavji.
Neželeni učinki so razvrščeni po naslednji klasifikaciji: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100, < 1/10), občasni (≥ 1/1.000, < 1/100), redki (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

V razvrstitvah pogostnosti pri posameznih skupinah so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Epilepsija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Zelo redki: hematološke nepravilnosti, vključno z nevtropenijo, levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo, pancitopenijo, aplastično anemijo, agranulocitozo

Hematološke nepravilnosti so lahko ali pa tudi ne povezane s preobčutljivostnim sindromom.(glejte Bolezni imunskega sistema**).

Bolezni imunskega sistema
Zelo redki: preobčutljivostni sindrom** (vključno s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, limfadenopatija, edem obraza, nepravilnosti krvi in jeter, diseminiranan intravaskularna koagulacija, večorganska odpoved)

**O izpuščaju so poročali tudi kot o delu preobčutljivostnega sindroma, ki ga spremljajo različne kombinacije sistemskih simptomov, vključno z zvišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, edemom obraza in nepravilnostmi krvi in jeter. Sindrom se lahko kaže v širšem obsegu, je klinično resen, v redkih primerih lahko vodi v diseminirano intravaskularno koagulacijo in večorgansko odpoved . Potrebno se je zavedati, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti (npr. zvišana telesna temperatura, limfadenopatija) prisotni, tudi če izpuščaj ni opazen. Če se pojavijo takšni znaki in simptomi, je treba bolnika takoj pregledati. Če ni mogoče ugotoviti druge etiologije, je treba uporabo zdravila Lameptil prekiniti.

Psihiatrične motnje
Pogosti: agresivnost, razdražljivost
Zelo redki: zmedenost, halucinacije, tiki

Bolezni živčevja

Klinična preizkušanja z monoterapijo:
Zelo pogosti: glavobol
Pogosti: somnolenca, omotica, tremor, nespečnost
Občasni: ataksija
Redki: nistagmus

Druge klinične izkušnje:
Zelo pogosti: somnolenca, ataksija, omotica, glavobol
Pogosti: nistagmus, tremor, nespečnost
Zelo redki: agitacija,nestanovitnost, motnje gibanja, poslabšanje Parkinsonove bolezni, ekstrapiramidalni učinki, horeoatetoza, pogostejši epileptični napadi

Poročali so, da lahko lamotrigin poslabša simptome parkinsonove bolezni pri bolnikih, ki že imajo Parkinsonovo bolezen. Poročali so tudi posameznih primerih ekstrapiramidnih učinkov in horeoatetoze pri bolnikih brez te bolezni.

Očesne bolezni
Klinična preizkušanja z monoterapijo:
Občasni: diplopija, zamegljen vid

Druge klinične izkušnje:
Zelo pogosti: diplopija, zamegljen vid
Redki: konjunktivitis

Bolezni prebavil
Klinična preizkušanja z monoterapijo:
Pogosti: navzea, bruhanje, driska

Druge klinične izkušnje:
Zelo pogosti: navzea, bruhanje
Pogosti: driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Zelo redki: odpoved jeter, moteno delovanje jeter, zvišani testi jetrnega delovanja

Moteno delovanje jeter se ponavadi pojavi skupaj s preobčutljivostnimi reakcijami, vendar so poročali tudi o posameznih primerih brez očitnih znakov preobčutljivosti.

Bolezni kože in podkožja
Zelo pogosti: kožni izpuščaj
Redki: Stevens-Johnsonov sindrom
Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza

V dvojno slepih kliničnih preskušanjih pri odraslih je imelo izpuščaje do 10 % bolnikov, ki so jemali lamotrigin, in 5 % bolnikov, ki so jemali placebo. Zaradi izpuščajev na koži so zdravljenje z lamotriginom prekinili pri 2 % bolnikov. Izpuščaj, ki je ponavadi

makulopapulozen, se na splošno pojavi v osmih tednih po začetku zdravljenja in po prenehanju uporabe zdravila Lameptil izgine (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o resnih, potencialno smrtno nevarnih izpuščajih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom). Večina bolnikov po prenehanju uporabe lamotrigina sicer okreva, a pri nekaterih ostanejo trajne brazgotine, bilo pa je tudi nekaj redkih, smrtnih primerov (glejte poglavje 4.4).

Celotno tveganje za izpuščaj je močno povezano:

- z visokimi začetnimi odmerki lamotrigina in prekoračenjem priporočenega zviševanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.2),
- s sočasno uporabo valproata (glejte poglavje 4.2).

O izpuščaju so poročali tudi kot o delu preobčutljivostnega sindroma, ki ga spremljajo različne kombinacije sistemskih simptomov (glejte Bolezni imunskega sistema**).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Zelo redki: lupusu podobne reakcije

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Pogosti: utrujenost

Bipolarna motnja

Za celotno oceno varnosti lamotrigina morate poleg spodaj naštetih neželenih učinkov upoštevati tudi tiste, ki se pojavljajo pri epilepsiji.

Bolezni živčevja
Klinična preskušanja pri bipolarni motnji:
Zelo pogosti: glavobol
Pogosti: agitacija , somnolenca, omotica

Bolezni prebavil
Klinična preskušanja pri bipolarni motnji:
Pogosti: suha usta

Bolezni kože in podkožja
Klinična preskušanja pri bipolarni motnji:
Zelo pogosti: izpuščaj
Redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Če upoštevamo vse (kontrolirane in nekontrolirane) študije z lamotriginom pri bipolarni motnji, so se kožni izpuščaji pojavili pri 12 % bolnikov, ki so uporabljali lamotrigin. V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z bipolarno motnjo pa so se kožni izpuščaji pojavili pri 8 % bolnikov, ki so jemali lamotrigin in pri 6 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Klinična preizkušanja pri bipolarni motnji:
Pogosti: artralgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Klinična preizkušanja pri bipolarni motnji:
Pogosti: bolečine, bolečine v hrbtu

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Poročali so o akutnem zaužitju odmerkov, ki so za 10- do 20-krat presegali največji terapevtski odmerek. Preveliko odmerjanje je povzročilo simptome, med katerimi so bili nistagmus, ataksija, motnje zavesti in koma.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika sprejeti v bolnišnico in mu zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Če je indicirano, je potrebno uporabiti terapijo za zmanjšanje absorpcije (aktivno oglje, odvajalo ali izpiranje želodca). Izkušenj s hemodializo pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ni. Pri šestih prostovoljcih z odpovedjo ledvic se je med 4-urno dializo izločilo iz telesa 20 % lamotrigina (glejte poglavje 5.2).

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antiepileptiki
Oznaka ATC: N03AX09.

Mehanizem delovanja

Farmakološke študije kažejo, da je lamotrigin od uporabe in napetosti odvisen blokator napetostno aktiviranih natrijevih kanalov. Zavira nenehno ponavljajoče se proženje nevronov in sproščanje glutamata (nevrotransmiterja, ki ima ključno vlogo pri nastanku epileptičnih napadov). Ti učinki verjetno pripomorejo k antikonvulzivnemu delovanju lamotrigina.

V nasprotju s tem mehanizem terapevtskega delovanja lamotrigina, mehanizem pri bipolarni motnji ni ugotovljen, čeprav je verjetno pomembno njegovo delovanje na napetostno aktivirane natrijeve kanale.

Farmakodinamični učinki

V testih za oceno učinkov zdravil na osrednje živčevje se učinki 240 mg odmerkov lamotrigina pri zdravih prostovoljcih niso razlikovali od učinkov placeba, odmerka 1000 mg

fenitoina in 10 mg diazepama pa sta pomembno poslabšala fino vizualno-motorično koordinacijo in gibe oči, povečala nihanje telesa in povzročila subjektivne sedativne učinke.

V drugi študiji so posamični peroralni odmerki 600 mg karbamazepina pomembno poslabšali fino vizualno-motorično koordinacijo in gibe oči ter povečali nihanje telesa in srčno frekvenco, učinki lamotrigina v odmerkih 150 mg in 300 mg pa se niso razlikovali od tistih pri placebu.

Klinična učinkovitost in varnost pri otrocih, starih od 1 do 24 mesecev

Učinkovitost in varnost dodatne terapije parcialnih napadov pri bolnikih, starih od 1 do 24 mesecev, so ocenili v manjši dvojno slepi, s placebo kontrolirani odtegnitveni študiji. Zdravljenje so uvedli 177 preiskovancem s potekom titriranja odmerka, ki je bil podoben kot pri otrocih od 2. do 12. leta starosti. Tablete z 2 mg lamotrigina so najmanjša jakost, ki je na voljo, zato je bil standardni razpored odmerjanja v nekaterih primerih med obdobjem titriranja prilagojen (npr. z uporabo ene 2 mg tablete vsak drugi dan, če je bil izračunani odmerek manjši od 2 mg). Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči z zdravilom Lameptil 2mg to jakostjo lamotrigina, so na voljo tudi druge jakosti zdravila. Serumsko koncentracijo so izmerili na koncu 2. tedna titriranja. Nadaljnji odmerek so potem bodisi zmanjšali ali ga niso povečali, če je koncentracija presegla 0,41 µg/ml, kar je pričakovana koncentracija pri odraslih ob tem času. Nekaterim bolnikom je bilo treba odmerek na koncu 2. tedna zmanjšati do 90 %. 38 bolnikov, ki so se odzvali (pogostnost napadov se jim je zmanjšala za > 40 %), so randomizirali na placebo ali nadaljnje jemanje lamotrigina. V kraku s placebom je bil delež preiskovancev, pri katerih zdravljenje ni bilo uspešno, 84 % (16/19 preiskovancev), v kraku z lamotriginom pa 58 % (11/19 preiskovancev). Razlika ni bila statistično značilna: 26,3 %, 95% IZ: -2,6 % <> 50,2 %, p = 0,07.

Lamotriginu v odmerkih od 1 do 15 mg/kg/dan je bilo do 72 tednov izpostavljenih skupaj 256 preiskovancev, starih od 1 do 24 mesecev. Varnostni profil lamotrigina pri otrocih, starih od 1 meseca do 2 let, je bil podoben kot pri starejših otrocih, le da je bilo klinično pomembno poslabšanje napadov (>= 50 %) pogostejše pri otrocih, mlajših od 2 let (26 %), kot pri starejših otrocih (14 %).

Klinična učinkovitost in varnost pri Lennox-Gastautovem sindromu

Na voljo ni podatkov o monoterapiji pri napadih, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom.

Klinična učinkovitost pri preprečevanju razpoloženjskih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo

Učinkovitost lamotrigina za preprečevanje razpoloženjskih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo I so ocenili v dveh študijah.

Študija SCAB2003 je bila multicentrična, , dvojno slepa, dvojno placebo (double dummy) raziskava stalnega odmerka z vzporednim placebom, kontrolirana s placebom in litijem. Ocenjevala je dolgotrajno preprečevanje recidiva in ponovitve depresije in/ali manije pri

bolnikih z bipolarno motnjo I, ki so trenutno imeli hujšo depresivno epizodo. Ko se je stanje z monoterapijo ali dodatno terapijo z lamotriginom stabiliziralo, so bolnike naključno razvrstili v eno od petih terapevtskih skupin: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dan), litij (serumske koncentracije od 0,8 do 1,1 mmol/l) ali placebo za največ 76 tednov (18 mesecev). Primarna končna točka je bila (Time to Intervention for a Mood Episode) TIME, kjer je bilo intervenirano s farmakoterapijo ali elektrokonvulzivno terapijo (ECT). Načrt študije SCAB2006 je bil podoben načrtu študije SCAB2003, vendar se je od študije SCAB2003 razlikovala po tem, da je ocenjevala spremenljiv odmerek lamotrigina (od 100 do 400 mg/dan) in je vključila bolnike z bipolarno motnjo I, ki so pred kratkim imeli ali imajo trenutno manično epizodo. Rezultati so prikazani v tabeli 7.

Tabela 7: Povzetek rezultatov študij, ki sta raziskovali učinkovitost lamotrigina za preprečevanje razpoloženjskih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo I

»Delež" bolnikov, ki so bili 76. teden brez dogodka						
	Študija SCAB2003 Bipolarna I			Študija SCAB2006 Bipolarna I		
Merilo za vključitev	hujša depresivna epizoda			hujša manična epizoda		
	lamotrigin	litij	placebo	lamotrigin	litij	placebo
Brez posredovanja	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p vrednost (log-rank test)	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Brez depresije	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p vrednost (log-rank test)	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Brez manije	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p vrednost (log-rank test)	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

V podpornih analizah časa do prve depresivne epizode in časa do prve manične/hipomanične ali mešane epizode so bili pri bolnikih zdravljenih z lamotriginom časi pomembno daljši do prve depresivne epizode kot med uporabo placeba. Kar zadeva čas do manične/hipomanične ali mešane epizode, razlika med zdravljenji ni bila statistično značilna.

Učinkovitost lamotrigina v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja ni ustrezno raziskana.

Raziskava vpliva lamotrigina na prevajanje v srcu

V študiji pri zdravih odraslih prostovoljcih so ocenili učinek ponavljajočih se odmerkov lamotrigina (do 400 mg/dan) na prevajanje v srcu, ki so ga ovrednotili z EKG z 12 odvodi. Lamotrigin v primerjavi s placebom ni klinično pomembno vplival na interval QT.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamotrigin se iz črevesa absorbira hitro in popolnoma in nima pomembne presnove prvega prehoda. Največje koncentracije v plazmi so dosežene približno 2,5 ure po peroralni uporabi lamotrigina. Čas do največje koncentracije se po zaužitju na poln želodec nekoliko podaljša, delež absorpcije pa se ne spremeni. Obstaja občutna inter-individualna variabilnost največje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, toda pri posamezniku koncentracije le redko variirajo.

Porazdelitev

Vezava na proteine v plazmi je okoli 55 %, kar je zelo malo verjetno, da bi izpodrivanje z beljakovin v plazmi povzročilo toksične učinke. Volumen porazdelitve je 0,92 - 1,22 L/kg.

Presnova

Ugotovljeno je, da so za presnovo lamotrigina odgovorni encimi UDP-glukuronil-transferaze.

Lamotrigin v zmerni meri inducira svojo lastno presnovo, odvisno od odmerka. Ni pa dokazov, da bi lamotrigin vplival na farmakokinetiko drugih antiepileptičnih zdravil. Glede na podatke pa so interakcije med lamotriginom in zdravili, ki se presnavljajo s citokromom P450 malo verjetne.

Eliminacija

Navidezni plazemski očistek pri zdravih preiskovancih je približno 30 ml/min. Očistek lamotrigina je predvsem presnoven, ki se izloči v obliki z glukuronidom konjugiranih snovi v urinu. Manj kot 10 % se ga izloči nespremenjenega v urinu. Samo okoli 2 % snovi, ki izvirajo iz lamotrigina, se izloči v blatu.

Očistek in razpolovni čas nista odvisna od odmerka. Ocenjeni navidezni plazemski razpolovni čas pri zdravih preiskovancih je približno 33 ur (razpon: od 14 do 103 ure). V študiji preiskovancev z Gilbertovim sindromom je bil povprečni navidezni očistek 32 % manjši kot pri zdravih kontrolnih osebah, a vrednosti so bile znotraj razpona za splošno populacijo.

Na razpolovni čas lamotrigina močno vplivajo sočasno uporabljana zdravila. Povprečni razpolovni čas se skrajša na približno 14 ur, če je lamotrigin uporabljen sočasno z zdravili, ki inducirajo glukuronidacijo, npr. s karbamazepinom ali fenitoinom, in se podaljša povprečno za približno 70 ur, če je uporabljen sočasno z valproatom (glejte poglavje 4.2).

Linearnost

Farmakokinetika lamotrigina je linearna do odmerka 450 mg, ki je največji testirani posamični odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Otroci

Na telesno težo prilagojeni očistek je pri otrocih večji kot pri odraslih. Vrednosti očistka so največje pri otrocih, mlajših od pet let. Razpolovni čas lamotrigina je pri otrocih praviloma krajši kot pri odraslih. Povprečni razpolovni čas je približno 7 ur, če je lamotrigin uporabljen sočasno z zdravili, ki inducirajo encime, na primer s karbamazepinom in fenitoinom, in se podaljša povprečno za 45 do 50 ur, če je uporabljen sočasno z valproatom (glejte poglavje 4.2).

Dojenčki, stari od 2 do 26 mesecev
Pri 143 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 26 mesecev, s telesno težo od 3 do 16 kg, je bil očistek manjši kot pri starejših otrocih z enako telesno težo, ob uporabi podobnih peroralnih odmerkov na kilogram telesne teže kot pri otrocih, starejših od 2 let. Povprečni razpolovni čas je bil ocenjen na 23 ur pri otrocih, mlajših od 26 mesecev in zdravljenih z induktorji encimov, 136 ur med sočasno uporabo z valproatom in 38 ur pri preiskovancih, ki niso dobivali induktorjev/zaviralcev encimov. V skupini pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 26 mesecev, je bila inter-individualna variabilnost peroralnega očistka velika (47 %). Predvidena serumska koncentracija je bila pri otrocih od 2. do 26. meseca na splošno v enakem razponu kot pri starejših otrocih, vendar pa so pri otrocih s telesno težo pod 10 kg verjetnejše višje vrednosti C_{max}.

Starejši bolniki
Rezultati populacijske farmakokinetične analize, ki je zajela mlade in starejše bolnike z epilepsijo, vključene v ista preskušanja, kažejo, da se očistek lamotrigina ni klinično pomembno spremenil. Po posamičnih odmerkih se je navidezni očistek zmanjšal za 12 % iz 35 ml/min pri starosti 20 let na 31 ml/min pri starosti 70 let. Po 48 tednih zdravljenja je bilo zmanjšanje v mlajši in starejši skupini 10 %, iz 41 na 37 ml/min. Proučevali so tudi farmakokinetiko lamotrigina pri 12 zdravih starejših preiskovancih, ki so dobili posamičen odmerek 150 mg. Povprečni očistek pri starejših (0,39 ml/min/kg) je v območju povprečnih vrednosti očistka (0,31 do 0,65 ml/min/kg), ugotovljenih v devetih študijah mlajših odraslih po posamičnih odmerkih od 30 do 450 mg.

Okvarjeno delovanje ledvic
Dvanajst prostovoljcev s kronično odpovedjo ledvic in drugih šest bolnikov na hemodializi je prejelo posamičen odmerek 100 mg lamotrigina. Povprečni očistki so bili 0,42 ml/min/kg (kronična odpoved ledvic), 0,33 ml/min/kg (v obdobju med hemodializami) in 1,57 ml/min/kg (med samo hemodializo) v primerjavi z zdravimi prostovoljci, pri katerih je bila ta vrednost 0,58 ml/min/kg. Povprečni plazemski razpolovni čas je bil 42,9 ure (kronična odpoved ledvic), 57,4 ure (v obdobju med hemodializami) in 13,0 ur (med samo hemodializo) v primerjavi z zdravimi prostovoljci, pri katerih je bila ta vrednost 26,2 ure. V povprečju se je med 4-urno hemodializo izločilo približno 20 % (območje: od 5,6 do 35,1) v telesu prisotne količine lamotrigina. V tej populaciji je treba začetne odmerke lamotrigina določiti glede na druga zdravila, ki jih bolnik prejema sočasno; pri bolnikih s pomembno okvaro delovanja ledvic so lahko učinkoviti nižji vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje jeter
Farmakokinetična študija s posameznimi odmerki je bila narejena pri 24 preiskovancih z različno stopnjo okvare jeter in pri 12 zdravih preiskovancih kot kontrolnih oseb. Srednji navidezni očistek lamotrigina je bil pri bolnikih z okvaro jeter stopnje A po Child-Pughu 0,31

ml/min/kg, stopnje B 0,24 ml/min/kg in stopnje C 0,10 ml/min/kg; pri zdravih kontrolnih osebah je bila ta vrednost 0,34 ml/min/kg. Na splošno je treba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter začetne odmerke, zviševanje odmerkov in vzdrževalne odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi raziskav farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskave reproduktivne in razvojne toksičnosti lamotrigina pri glodalcih in kuncih z odmerki, ki so bili nižji ali podobni pričakovani klinični izpostavitvi zdravilu, niso pokazale teratogenih učinkov, opazili pa so zmanjšano telesno težo zarodka in zapoznelo osifikacijo okostja. Ker raziskave višjih koncentracij izpostavitve zaradi izrazitih toksičnih učinkov za mater pri živalih niso bile mogoče, teratogeni potencial lamotrigina pri odmerkih, višjih od odmerkov pri klinični izpostavitvi, ni bil ovrednoten.

Ob vnosu lamotrigina pri podganah v poznejši dobi gestacije in v zgodnjem postnatalnem obdobju je bila opažena zvišana fetalna in tudi postnatalna umrljivost. Te učinke so opazili pri odmerkih, enakih kot ob pričakovani klinični izpostavljenosti zdravilu.

Ob izpostavitvi zdravilu, kjer so bile koncentracije približno dvakrat višje od terapevtske izpostavitve pri odraslih ljudeh, so pri mladih podganah opažali vpliv na učenje v testu z Bielovim labirintom, rahlo zapoznelo balanoprepucijsko separacijo in prehodnost nožnice ter zmanjšano postnatalno pridobivanje telesne teže pri živalih F1.

Poskusi na živalih niso pokazali vpliva lamotrigina na poslabšanje plodnosti. Lamotrigin je pri podganah znižal koncentracijo folne kisline zarodka. Pomanjkanje folne kisline je domnevno povezano z večjim tveganjem za nastanek kongenitalnih malformacij pri živalih in pri ljudeh.

V človeških embrionalnih ledvičnih celicah je lamotrigin povzročil, od odmerka odvisno inhibicijo terminalnega toka hERG kanalov. IC50 je bila približno devetkrat nad največjo terapevtsko prosto koncentracijo. Lamotrigin ni povzročil podaljšanja intervala QT pri živalih, izpostavljenih do približno dvakratne največje terapevtske proste koncentracije. V klinični študiji niso ugotovili klinično pomembnega vpliva lamotrigina na interval QT pri zdravih odraslih prostovoljcih (glejte poglavje 5.1)

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
povidon

natrijev karboksimetilškrob (tipa A)
hidroksipropil celuloza
natrijev saharinat
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
aroma črnega ribeza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih navodil za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel, neprosojen pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Al in PP vsebnik z LDPE pokrovčkom
Pretisni omot: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 100 x 1 in 200 tablet
Vsebnik: 90, 100 in 200 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranitev zdravila

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Avstrija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-943/09 (25 mg)
5363-I-944/09 (50 mg)
5363-I-945/09 (100 mg)
5363-I-946/09 (200 mg)

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

2.6.2009

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.1.2010