

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lamal 25 mg tablete
Lamal 50 mg tablete
Lamal 100 mg tablete
Lamal 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mg, 50 mg, 100 mg ali 200 mg lamotrigina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Lamal 25 mg: bele, okrogle, bikonveksne tablete.

Lamal 50 mg, 100 mg, 200 mg: bele, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epilepsija

Odrasli in mladostniki od 13. leta naprej

- Dodatno zdravilo ali kot monoterapija za parcialne in generalizirane napade, vključno s tonično-kloničnimi napadi.
- Napadi, povezani z Lennox-Gastautovim sindromom. Zdravilo Lamal se uporablja kot dodatno zdravljenje, lahko pa je prvi antiepileptik pri uvedbi zdravljenja Lennox-Gastautovega sindroma.

Otroci in mladostniki od 2. do 12. leta starosti

- Dodatno zdravilo za parcialne in generalizirane napade, vključno s tonično-kloničnimi napadi in napadi pri Lennox-Gastautovem sindromu.
- Monoterapija tipičnih absenc.

Za odmerke, ki jih s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druge jakosti in/ali druge farmacevtske oblike zdravil z isto učinkovino.

Bipolarna motnja

Odrasli od 18. leta naprej

- Preprečevanje depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo I, ki imajo predvsem depresivne epizode (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Lamal ni indicirano za akutno zdravljenje maničnih ali depresivnih epizod.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Če se izračunani odmerek lamotrigina (npr. za zdravljenje otrok z epilepsijo ali bolnikov z okvaro jeter) ne izide na celotno tableto, morate uporabiti odmerek, ki ustreza navzdol zaokroženemu številu celih tablet.

Ponoven začetek zdravljenja

Če začne bolnik, ki je zaradi kakršnega koli razloga prenehal z zdravljenjem z zdravilom Lamal, ponovno prejemati to zdravilo, mora zdravnik oceniti potrebo po povečanju odmerka do vzdrževalnega odmerka. Tveganje za resen izpuščaj je namreč povezano z velikimi začetnimi odmerki in s prekoračenjem priporočenega povečanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.4). Daljši kot je presledek od prejšnjega odmerka, bolj je treba preučiti povečevanje do vzdrževalnega odmerka. Če je čas od prekinitve zdravljenja z lamotriginom daljši od petih razpolovnih časov (glejte poglavje 5.2), je treba odmerek zdravila Lamal praviloma povečevati do vzdrževalnega odmerka po ustrezni shemi.

Bolnikom, ki so prenehali jemati zdravilo Lamal zaradi izpuščaja, ki je bil posledica predhodnega zdravljenja z lamotriginom, tega zdravila ni priporočljivo ponovno uvesti, razen če možna korist nedvomno odtehta tveganje.

Epilepsija

V spodnji preglednici (preglednica 1) je navedeno priporočeno povečevanje odmerka in vzdrževalni odmerki pri odraslih in mladostnikih, starih od 13 let naprej. V preglednici 2 pa so navedeni odmerki za otroke in mladostnike v obdobju od 2. do 12. leta starosti. Zaradi tveganja za pojav izpuščaja začetnega odmerka in kasnejšega povečevanja odmerka ne smete prekoračiti (glejte poglavje 4.4).

Če pri zdravljenju z lamotriginom prenehate s sočasno uporabljenimi antiepileptiki ali če v zdravljenje vključite druge antiepileptike oz. druga zdravila, morate upoštevati možen vpliv le-tega na farmakokinetiko lamotrigina (glejte poglavje 4.5).

Preglednica 1: Odrasli in mladostniki od 13. leta naprej – priporočeni režim zdravljenja pri epilepsiji

Režim zdravljenja	1. in 2. teden	3. in 4. teden	Običajni vzdrževalni odmerek
Monoterapija:	25 mg/dan (enkrat na dan)	50 mg/dan (enkrat na dan)	100–200 mg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujte odmerke za največ 50–100 mg na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv. Nekateri bolniki so za želeni odziv potrebovali 500 mg/dan.
Dodatno zdravljenje Z VALPROATOM (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja	12,5 mg/dan	25 mg/dan	100–200 mg/dan

morate uporabiti, kadar bolnik jemlje valproat, ne glede na morebitna druga sočasna zdravila	(kot 25 mg vsak drugi dan)	(enkrat na dan)	(enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujte odmerke za največ 25–50 mg na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv.
Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN Z INDUKTORJI glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik ne jemlje valproata, prejema pa: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dan (enkrat na dan)	100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	200–400 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujte odmerke za največ 100 mg na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv. Nekateri bolniki so za želeni odziv potrebovali 700 mg/dan.
Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN BREZ INDUKTORJEV glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik jemlje zdravila, ki pomembno ne zavirajo niti ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina	25 mg/dan (enkrat na dan)	50 mg/dan (enkrat na dan)	100–200 mg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujte odmerke za največ 50–100 mg na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv.
Če bolnik jemlje zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite režim odmerjanja, priporočen za sočasno jemanje lamotrigina in valproata.			

*Preglednica 2: Otroci in mladostniki od 2. do 12. leta starosti – priporočeni režim odmerjanja pri epilepsiji (celotni dnevni odmerek v mg/kg telesne mase/dan)**

Režim zdravljenja	1. in 2. teden	3. in 4. teden	Običajni vzdrževalni odmerek
Monoterapija tipičnih absenc:	0,3 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	0,6 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	1–15 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujte odmerke za največ 0,6 mg/kg/dan na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv; največji vzdrževalni odmerek ne sme preseči 200 mg/dan.
Dodatno zdravljenje Z VALPROATOM (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik jemlje valproat, ne glede na morebitna druga sočasna zdravila	0,15 mg/kg/dan (enkrat na dan)	0,3 mg/kg/dan (enkrat na dan)	1–5 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka

			povečujete odmerke za največ 0,3 mg/kg/dan na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv; največji vzdrževalni odmerek ne sme preseči 200 mg/dan.
Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN Z INDUKTORJI glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik ne jemlje valproata, prejema pa: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	1,2 mg/kg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	5–15 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujete odmerke za največ 1,2 mg/kg/dan na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv; največji vzdrževalni odmerek ne sme preseči 400 mg/dan.
Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN BREZ INDUKTORJEV glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik jemlje zdravila, ki pomembno ne zavirajo niti ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina	0,3 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	0,6 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	1–10 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Za dosego vzdrževalnega odmerka povečujete odmerke za največ 0,6 mg/kg/dan na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv; največji vzdrževalni odmerek ne sme preseči 200 mg/dan.
Če bolnik jemlje zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite režim odmerjanja, priporočen za sočasno jemanje lamotrigina in valproata.			

* S tabletami zdravila Lamal ni mogoče doseči odmerkov, manjših od 25 mg. **Za odmerke, ki jih s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druge jakosti in/ali druge farmacevtske oblike zdravil z isto učinkovino.**

Če se izračunanega odmerka lamotrigina ne da doseči z uporabo celih tablet, je treba odmerek zaokrožiti navzdol na najbližjo celo tableto.

Za zagotovitev vzdrževalnega terapevtskega odmerka morate nadzorovati telesno maso otrok in odmerek po potrebi prilagoditi ob spremembi telesne mase. Otroci od 2. do 6. leta starosti bodo predvidoma potrebovali vzdrževalni odmerek v zgornjem delu priporočenega območja.

Če je epilepsija z dodatnim zdravljenjem nadzorovana, lahko sočasno uporabo antiepileptikov ukinite in nadaljujete monoterapijo z zdravilom Lamal.

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 Lamal 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

V spodnjih preglednicah je navedeno priporočeno povečevanje odmerka in vzdrževalni odmerki za odrasle od 18. leta starosti. V preglednici 3 je opisan režim 6-tedenskega povečevanja odmerka lamotrigina do vzdrževalnega stabilizacijskega odmerka. Po tem je mogoče ukiniti zdravljenje z drugimi psihotropnimi zdravili in/ali antiepileptiki, če je to klinično indicirano (preglednica 4). V preglednici 5 so navedene tudi prilagoditve odmerka ob dodatku drugih psihotropnih zdravil in/ali antiepileptikov. Zaradi tveganja za pojav izpuščaja začetnega odmerka in kasnejšega povečevanja odmerka ne smete prekoračiti (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 3: Odrasli od 18. leta naprej – priporočeno povečevanje odmerka do vzdrževalnega celotnega dnevnega stabilizacijskega odmerka pri zdravljenju bipolarnе motnje

Režim zdravljenja	1. in 2. teden	3. in 4. teden	5. teden	Ciljni stabilizacijski odmerek (6. teden)*
Monoterapija z lamotrinom ALI dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN BREZ INDUKTORJEV glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik jemlje zdravila, ki pomembno ne zavirajo niti ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina	25 mg/dan (enkrat na dan)	50 mg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	100 mg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	200 mg/dan – običajni ciljni odmerek za optimalen odziv (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Odmerki v razponu od 100 do 400 mg/dan, uporabljeni v kliničnih preskušanjih.
Dodatno zdravljenje Z VALPROATOM (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik jemlje valproat, ne glede na morebitna sočasna zdravila	12,5 mg/dan (kot 25 mg vsak drugi dan)	25 mg/dan (enkrat na dan)	50 mg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)	100 mg/dan – običajni ciljni odmerek za optimalen odziv (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih) Uporabite lahko največji odmerek do 200 mg/dan, odvisno od kliničnega odziva.
Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN Z INDUKTORJI glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik ne jemlje valproata, prejema pa: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dan (enkrat na dan)	100 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	200 mg/dan (v dveh deljenih odmerkih)	300 mg/dan v 6. tednu – če je potrebno s povečevanjem do običajnega ciljnega odmerka 400 mg/dan 7. teden, da dosežete optimalen odziv (v dveh deljenih odmerkih)
Če bolnik jemlje zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotrinom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite povečanje odmerka, ki je priporočeno za sočasno uporabo lamotrigina in valproata.				

* Ciljni stabilizacijski odmerek se bo razlikoval glede na klinični odziv.

Preglednica 4: Odrasli od 18. leta naprej – vzdrževalni stabilizacijski celotni dnevni odmerek po prenehanju sočasne uporabe drugih zdravil pri zdravljenju bipolarnе motnje

Ko je ciljni dnevni vzdrževalni stabilizacijski odmerek dosežen, lahko ukinite druga zdravila, kot je prikazano spodaj.

Režim zdravljenja	Trenutni stabilizacijski odmerek lamotrigina (pred opustitvijo)	1. teden (po opustitvi)	2. teden	3. teden in naprej*
Ukinitve valproata (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Po ukinitvi valproata podvojite stabilizacijski odmerek, vendar ne prekoračite povečevanja odmerka po 100 mg/teden	100 mg/dan	200 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (200 mg/dan) (v dveh deljenih odmerkih)	
	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (400 mg/dan)
Ukinitve induktorjev glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti po ukinitvi naslednjih zdravil: fenitoina karbamazepina fenobarbitona primidona rifampicina lopinavirja/ritonavirja	400 mg/dan	400 mg/dan	300 mg/dan	200 mg/dan
	300 mg/dan	300 mg/dan	225 mg/dan	150 mg/dan
	200 mg/dan	200 mg/dan	150 mg/dan	100 mg/dan
Ukinitve zdravil, ki pomembno ne zavirajo NITI ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti po ukinitvi zdravil, ki pomembno ne zavirajo niti ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina	Vzdržujte ciljni odmerek, dosežen pri povečevanju odmerka (200 mg/dan; dva deljena odmerka) (razpon odmerkov od 100 do 400 mg/dan)			
Če bolnik jemlje zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), je priporočeni režim zdravljenja za lamotrigin uvodna ohranitev trenutnega odmerka in prilagoditev zdravljenja z lamotriginom glede na klinični odziv.				

* Odmerek se lahko poveča na 400 mg/dan, če je potrebno.

Preglednica 5: Odrasli od 18. leta naprej – prilagoditev dnevnega odmerjanja lamotrigina po dodatku drugih zdravil pri zdravljenju bipolarnе motnje

Kliničnih izkušenj s prilagajanjem dnevnega odmerka lamotrigina po dodajanju drugih zdravil ni. Vendar je mogoče na podlagi študij interakcij z drugimi zdravili podati naslednja priporočila:

Režim zdravljenja	Trenutni stabilizacijski odmerek lamotrigina (pred dodatkom)	1. teden (po dodatku)	2. teden	3. teden in naprej
Dodatek valproata (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti po dodatku valproata, ne glede na	200 mg/dan	100 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (100 mg/dan)	
	300 mg/dan	150 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek	

morebitna sočasno uporabljana zdravila			(150 mg/dan)	
	400 mg/dan	200 mg/dan	Vzdržujte ta odmerek (200 mg/dan)	
Dodatek induktorjev glukuronidacije lamotrigina pri bolnikih, ki NE jemljejo valproata (glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar dodate katerega od naslednjih zdravil brez uporabe valproata: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	200 mg/dan	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan
	150 mg/dan	150 mg/dan	225 mg/dan	300 mg/dan
	100 mg/dan	100 mg/dan	150 mg/dan	200 mg/dan
Dodatek zdravil, ki pomembno ne zavirajo NITI ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar dodate druga zdravila, ki pomembno ne zavirajo niti ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina	Vzdržujte ciljni odmerek, dosežen pri povečevanju odmerka (200 mg/dan; razpon odmerkov od 100 do 400 mg/dan)			
Če bolnik jemlje zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite režim zdravljenja, ki je priporočen za sočasno jemanje lamotrigina in valproata.				

Ukinitev zdravila Lamal pri bolnikih z bipolarno motnjo

V kliničnih preskušanjih po nenadni prekinitvi lamotrigina niso ugotovili večje pojavnosti, resnosti ali vrste neželenih učinkov kot pri placebo. Zato lahko bolniki zdravilo Lamal prenehajo uporabljati brez postopnega zmanjševanja odmerka.

Otroci in mladostniki do 18. leta

Randomizirana odtegnitvena študija ni pokazala značilne učinkovitosti, ampak povečano poročanje o samomorilnosti, zato uporaba zdravila Lamal ni priporočljiva pri otrocih do 18. leta starosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Lamal v posebnih populacijah 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. Za največji terapevtski odziv so lahko po titriranju potrebni večji (celo dvakratni) vzdrževalni odmerki lamotrigina. V tednu brez hormonskih tablet so opazili dvakrat večjo koncentracijo lamotrigina. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov ni mogoče izključiti. Zato morajo imeti pri izbiri kontracepcije prednost takšni načini, ki ne vključujejo tedna brez tablet (npr. stalni hormonski kontraceptivi ali nehormonske kontracepcijske metode; glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uvedba hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in NE jemljejo induktorjev glukuronidacije lamotrigina

Vzdrževalni odmerek lamotrigina bo večinoma potrebno povečati, celo do dvakrat (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Priporočljivo je, da ob začetku uporabe hormonskega kontraceptiva odmerek lamotrigina povečate za 50 do 100 mg/dan vsak teden, v skladu s kliničnim odzivom posamezne bolnice. Odmerka ne smete povečevati hitreje, razen če klinični odziv zahteva večje povečanje. Priporočljivo je merjenje

koncentracije lamotrigina v serumu pred začetkom uporabe hormonskih kontraceptivov in po tem; tako se lahko prepričate, da se je vzdrževana koncentracija lamotrigina ohranila. Če je potrebno, morate odmerek prilagoditi. Če ženska uporablja hormonski kontraceptiv, ki vključuje teden neaktivnega zdravljenja (»teden brez tablet«), je treba koncentracijo lamotrigina v serumu kontrolirati v 3. tednu uporabe učinkovin, tj. od 15. do 21. dneva ciklusa jemanja kontracepcijskih tablet. Zato morajo imeti pri izbiri kontracepcije prednost takšni načini, ki ne vključujejo tedna brez tablet (npr. stalni hormonski kontraceptivi ali nehormonske kontracepcijske metode; glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Prenehanje uporabe hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in NE jemljejo induktorjev glukuronidacije lamotrigina

Vzdrževalni odmerek lamotrigina je večinoma treba zmanjšati, celo do 50 % (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Priporočljivo je, da dnevni odmerek lamotrigina postopno zmanjšujete za 50–100 mg na teden (in ne za več kot 25 % celotnega dnevnega odmerka na teden) v obdobju 3 tednov, če klinični odziv ne narekuje drugače. Priporočljivo je merjenje koncentracije lamotrigina v serumu pred prenehanjem uporabe hormonskih kontraceptivov in po tem; tako se lahko prepričate, da se je vzdrževana koncentracija lamotrigina ohranila. Če ženska želi prenehati uporabljati hormonski kontraceptiv, ki vključuje teden neaktivnega zdravljenja (»teden brez tablet«), je treba koncentracijo lamotrigina v serumu kontrolirati v 3. tednu aktivnega kontracepcijskega zdravljenja, tj. od 15. do 21. dneva ciklusa jemanja kontracepcijskih tablet. Vzorci za določitev koncentracije lamotrigina po trajnem prenehanju uporabe kontracepcijskih tablet ne smejo biti odvzeti prvi teden po prenehanju jemanja tablet.

Uvedba lamotrigina pri bolnicah, ki že jemljejo hormonske kontraceptive

Povečevanje odmerka mora biti skladno z običajnimi priporočili za odmerjanje, navedenimi v preglednicah.

Uvedba in prenehanje uporabe hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in JEMLJEJO induktorje glukuronidacije lamotrigina

Prilagoditev priporočenega vzdrževalnega odmerka lamotrigina ni vedno potrebna.

Uporaba z atazanavirjem/ritonavirjem

Prilagoditve priporočenega stopnjevanja odmerka lamotrigina niso potrebne, če lamotrigin dodamo že obstoječemu zdravljenju z atazanavirjem/ritonavirjem.

Pri bolnikih, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in ne jemljejo induktorjev glukuronidacije, je v primeru dodatka atazanavirja/ritonavirja lahko potrebno povečanje odmerka lamotrigina, po prenehanju uporabe atazanavirja/ritonavirja pa njegovo zmanjšanje. Da bi videli, ali je treba odmerek lamotrigina prilagoditi, je treba koncentracijo lamotrigina v plazmi spremljati pred ter 2 tedna po začetku ali prenehanju uporabe atazanavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z lopinavirjem/ritonavirjem

Prilagoditve priporočenega stopnjevanja odmerka lamotrigina niso potrebne, če lamotrigin dodamo že obstoječemu zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem.

Pri bolnikih, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in ne jemljejo induktorjev glukuronidacije, je v primeru dodatka lopinavirja/ritonavirja lahko potrebno povečanje odmerka lamotrigina, po prenehanju uporabe lopinavirja/ritonavirja pa njegovo zmanjšanje. Da bi videli, ali je treba odmerek lamotrigina prilagoditi, je treba koncentracijo lamotrigina v plazmi spremljati pred ter 2 tedna po začetku ali prenehanju uporabe lopinavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki (nad 65 let)

Ni potrebna prilagoditev od priporočenega režima odmerjanja. Farmakokinetika lamotrigina se v tej starostni skupini ne razlikuje bistveno od farmakokinetike v mlajši populaciji (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic morate zdravilo Lamal uporabljati previdno. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic v zadnji fazi morajo začetni odmerki lamotrigina temeljiti na sočasni uporabi drugih zdravil; pri bolnikih s pomembno okvarjenim delovanjem ledvic pa so lahko učinkoviti že nižji vzdrževalni odmerki (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Na splošno je treba začetne odmerke, povečevanje odmerkov in vzdrževalne odmerke pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) zmanjšati za približno 50 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) pa za 75 %. Povečevanje odmerkov in vzdrževalne odmerke morate prilagoditi kliničnemu odzivu (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete zdravila Lamal mora bolnik zaužiti cele in jih ne sme žvečiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izpuščaj na koži

Opisani so neželeni učinki na koži. Na splošno so se pojavili v prvih osmih tednih po začetku zdravljenja z lamotriginom. Večinoma je bil izpuščaj blag in je minil sam od sebe, vendar pa so bili opisani tudi primeri resnih izpuščajev, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico in prenehanje zdravljenja z lamotriginom. Med temi so bili potencialno smrtno nevarni izpuščaji, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), imenovana tudi preobčutljivostni sindrom (HSS) (glejte poglavje 4.8).

V študijah, v katerih so lamotrigin uporabljali po trenutno veljavnih priporočilih za odmerjanje, je bila pojavnost resnih izpuščajev na koži pri odraslih bolnikih z epilepsijo približno 1 na 500 primerov. Približno polovica teh primerov je bila opisana kot Stevens-Johnsonov sindrom (1 na 1.000). V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z bipolarno motnjo je bila pojavnost resnih izpuščajev približno 1 na 1.000.

Tveganje za resne izpuščaje na koži je pri otrocih večje kot pri odraslih. Razpoložljivi podatki številnih študij kažejo, da je pojavnost izpuščajev, povezanih s sprejemom v bolnišnico, pri otrocih od 1 na 300 do 1 na 100.

Pri otrocih je pojav izpuščaja sprva mogoče zamenjati za okužbo. Zato morajo zdravniki pri otrocih, ki se jim v prvih osmih tednih zdravljenja pojavijo izpuščaj in povišana telesna temperatura, pomisliti na možnost reakcije na zdravljenje z lamotriginom.

Poleg tega je tveganje za izpuščaj močno povezano z:

- velikimi začetnimi odmerki lamotrigina in prekoračenjem priporočenega povečevanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.2),
- sočasno uporabo valproata (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z anamnezo alergije ali izpuščaja pri uporabi drugih antiepileptikov, kajti pogostnost ne-resnih izpuščajev je bila pri takšnih bolnikih po zdravljenju z lamotriginom približno trikrat večja kot pri bolnikih brez takšne anamneze.

Pokazalo se je, da je alel HLA-B*1502 pri posameznikih azijskega porekla (predvsem Kitajci Han in Tajci) povezan s tveganjem za razvoj SJS/TEN pri zdravljenju z lamotriginom. Če je znano, da so ti bolniki pozitivni na HLA-B*1502, je treba uporabo lamotrigina skrbno pretehtati.

Vse bolnike (odrasle in otroke), ki se jim pojavi izpuščaj, se mora takoj pregledati in zdravljenje z lamotriginom nemudoma prekiniti, razen če izpuščaj zagotovo ni povezan z uporabo lamotrigina. Bolnikom, ki so prenehali jemati lamotrigin zaradi izpuščaja, ki je bil posledica predhodnega zdravljenja z lamotriginom, lamotrigina ni priporočljivo ponovno uvesti, razen če možna korist nedvomno odtehta tveganje. Bolniku, pri katerem so se zaradi zdravljenja z lamotriginom pojavili SJS, TEN ali DRESS, se nikoli ne sme uvesti ponovnega zdravljenja z lamotriginom.

Izpuščaj je opisan tudi kot del preobčutljivostnega sindroma DRESS, ki ga spremljajo različni sistemski simptomi, vključno s povišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, edemom obraza, nepravilnostmi krvi, jeter, ledvic in aseptičnim meningitisom (glejte poglavje 4.8). Sindrom lahko kaže širok obseg klinične resnosti, v redkih primerih lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo in odpovedovanje različnih organov. Zavedati se je treba, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti (npr. povišana 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 zdravljenje z zdravilom Lamal prekiniti.

Aseptični meningitis je bil po prenehanju uporabe zdravila v večini primerov reverzibilen, a se je v številnih primerih po ponovni izpostavljenosti lamotriginu ponovil. Ponovna izpostavljenost je povzročila hitro vrnitev simptomov, ki so bili pogosto hujši. Lamotrigina se ne sme začeti ponovno uporabljati pri bolnikih, ki so ga nehali uporabljati zaradi aseptičnega meningitisa, povezanega s predhodnim zdravljenjem z lamotriginom.

V povezavi z uporabo lamotrigina so poročali o fotosenzitivnostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). V več primerih je do reakcije prišlo pri velikem odmerku (400 mg ali več), pri povečanju odmerka ali pri hitrem povečevanju odmerka. Ob sumu na fotosenzitivnost, povezano z lamotriginom, je treba pri bolniku, ki kaže znake fotosenzitivnosti (kot je pretirana sončna opekline), razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Če je nadaljnje zdravljenje z lamotriginom klinično utemeljeno, je treba bolniku svetovati, naj se izogiba sončni svetlobi in umetni UV-svetlobi ter se zaščiti (npr. z uporabo zaščitnih oblačil in kreme za sončenje).

Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

Pri bolnikih, ki jemljejo lamotrigin, so poročali o HLH (glejte poglavje 4.8). Za HLH so značilni znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura, izpuščaj, nevrološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, povišan serumski feritin, hipertrigliceridemija in nenormalnosti jetrne funkcije in koagulacije. Simptomi se ponavadi pojavijo v 4 tednih po začetku zdravljenja. HLH je lahko življenjsko ogrožujoča.

Bolnike je treba opozoriti na simptome, ki so povezani s HLH in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov pri jemanju lamotrigina takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Bolnike, pri katerih se pojavijo omenjeni znaki in simptomi, je treba nemudoma pregledati in pomisliti na diagnozo HLH. Takoj morajo prenehati z jemanjem lamotrigina, razen v primeru določitve alternativne etiologije.

Klinično poslabšanje in tveganje za samomor

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tega tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za lamotrigin.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem z zdravilom Lamal nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo 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 Lamal. Zato je treba bolnike, ki dobivajo zdravilo Lamal za bipolarno motnjo, natančno spremljati glede kliničnega poslabšanja (vključno s pojavom novih simptomov) in samomorilnosti, zlasti na začetku zdravljenja in v času spremembe odmerka. Pri nekaterih bolnikih, npr. tistih z anamnezo samomorilnega vedenja ali samomorilnih misli, 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. Takšne bolnike je zato med zdravljenjem treba skrbno spremljati.

Pri bolnikih, ki se jim pojavi klinično poslabšanje (vključno s pojavom novih simptomov) in/ali samomorilno razmišljanje/vedenje, pride v poštev sprememba terapijskega režima, tudi z možnostjo prenehanja uporabe zdravila. To še zlasti velja, če so simptomi hudi, se pojavijo nenadoma oz. niso bili del bolnikovih začetnih simptomov.

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 so večinoma potrebni večji (celo do dvakratni) vzdrževalni odmerki lamotrigina, da je dosežen največji terapijski odziv. Po prenehanju uporabe hormonskih kontraceptivov se lahko očistek lamotrigina prepolovi. Povečanje koncentracije lamotrigina lahko spremljajo od odmerka odvisni neželeni učinki. Bolnike morate glede tega kontrolirati.

Pri ženskah, ki ne prejemajo induktorja glukuronidacije lamotrigina in ki sočasno uporabljajo hormonske kontraceptive, ki vključujejo teden neaktivnega zdravljenja (tj. »teden brez tablet«), se v tednu neaktivnega zdravljenja koncentracija lamotrigina postopoma prehodno poveča (glejte poglavje 4.2). Takšne spremembe v koncentraciji lamotrigina lahko spremljajo neželeni učinki. Zato morajo imeti prednost pri izbiri kontracepcije takšni načini, ki ne vključujejo tedna brez tablet (npr. stalni hormonski kontraceptivi ali nehormonske metode).

Interakcije med drugimi peroralnimi kontraceptivi ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem (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 pri nekaterih bolnicah, ki sočasno prejemajo hormonske pripravke in lamotrigin, ni mogoče izključiti zmanjšane učinkovitosti kontraceptiva. Zato morate 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 lamotigin

Bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki vsebujejo lamotigin, zdravila Lamal ne smejo prejeti brez posveta z zdravnikom.

EKG tipa Brugada in druge motnje srčnega ritma in prevodnosti

Pri bolnikih, ki se zdravijo z lamotiginom, so poročali o aritmogeni nenormalnosti ST-T segmenta in o tipičnem Brugada EKG vzorcu.

Na podlagi ugotovitev *in vitro* bi lahko lamotigin v terapevtsko pomembnih koncentracijah potencialno upočasnil ventrikularno prevodnost (razširil QRS) in sprožil proaritmijo pri bolnikih s srčno boleznijo. Lamotigin se obnaša kot šibka antiaritična učinkovina razreda IB s povezanim možnim tveganjem za resne ali smrtne srčne dogodke. Sočasna uporaba drugih zaviralcev natrijevih kanalčkov lahko dodatno poveča tveganje (glejte poglavje 5.3). V temeljiti študiji QT lamotigin pri terapevtskih odmerkih do 400 mg/dan ni upočasnil ventrikularne prevodnosti (razširil QRS) ali povzročil podaljšanja intervala QT pri zdravih posameznikih. Pri bolnikih s klinično pomembno strukturno ali funkcionalno boleznijo srca, kot je sindrom Brugada ali druge srčne kanalopatije, srčno popuščanje, ishemična srčna bolezen, srčni blok ali ventrikularne aritmije, je treba skrbno razmisliti o uporabi lamotrigina. Če je lamotigin pri teh bolnikih klinično upravičen, je treba razmisliti o posvetovanju s kardiologom pred uvedbo lamotrigina.

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 druge antiepileptike lahko nenadna prekinitve zdravljenja z zdravilom Lamal povzroči ponovitev napadov («rebound» efekt). Odmerek zdravila Lamal je treba zmanjševati 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 epileptičnih napadov, vključno z epileptičnim statusom, ki lahko povzročijo rhabdomiolizo, 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 morate opaženo korist nadzora ene vrste napadov pretehtati v primerjavi z opaženim poslabšanjem druge vrste napadov.

Lamotigin lahko poslabša mioklonične napade.

Podatki kažejo, da je odziv pri kombinaciji z induktorji encimov manjši kot pri kombinaciji z antiepileptiki, ki ne inducirajo encimov. Razlog za to ni jasen.

Pri otrocih, ki jemljejo lamotigin za zdravljenje značilnih absenčnih napadov, je mogoče, da se učinkovitost ne ohrani pri vseh bolnikih.

Previdnostni ukrepi pri bipolarni motnji

Otroci in mladostniki do 18. leta

Pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo in drugimi psihiatričnimi motnjami je zdravljenje z antidepresivi povezano z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli in samomorilnega vedenja.

Zdravilo Lamal vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ugotovljeno je, da so za presnovo lamotrigina odgovorni encimi uridin-5'-difosfat (UDP)-glukuronil-transferaze (UGT). Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo glukuronidacijo, lahko vplivajo na navidezni očistek lamotrigina. Močni ali zmerni induktorji encima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), za katere je znano, da inducirajo tudi UGT, lahko pospešijo presnovo lamotrigina. Ni dokazov, da lamotrigin povzroči klinično pomembno indukcijo ali zaviranje encimov citokroma P450. Lamotrigin lahko inducira svojo lastno presnovo, toda učinek je zmeren in ni verjetno, da bi imel klinične posledice.

Zdravila, za katera je bilo dokazano, da imajo klinično pomemben vpliv na koncentracijo lamotrigina, so navedena v preglednici 6. Posebna navodila za odmerjanje teh zdravil so navedena v poglavju 4.2. Poleg tega so v tej preglednici navedena tista zdravila, za katera je bilo dokazano, da imajo majhen vpliv na koncentracijo lamotrigina ali pa ga sploh nimajo. Pri sočasni uporabi takih zdravil se na splošno ne pričakuje, da bi prišlo do kakršnega koli kliničnega vpliva. Vsekakor je potreben premislek pri bolnikih, katerih epilepsija je posebej občutljiva na nihanje koncentracije lamotrigina.

Preglednica 6: Vpliv zdravil na koncentracijo lamotrigina

Zdravila, ki zvečajo koncentracijo lamotrigina	Zdravila, ki zmanjšajo koncentracijo lamotrigina	Zdravila, ki imajo majhen vpliv na koncentracijo lamotrigina ali pa ga sploh nimajo
valproat	atazanavir/ritonavir*	aripiprazol
	karbamazepin	bupropion
	kombinacija etinilestradiola/levonorgestrela*	felbamat
	lopinavir/ritonavir	gabapentin
	fenobarbiton	lakoamid
	fenitoin	levetiracetam
	primidon	litij
	rifampicin	olanzapin
		okskarbazepin
		paracetamol
		perampanel
		pregabalin
		topiramat
		zonisamid

* Za navodila za odmerjanje glejte poglavje 4.2, polega tega za ženske, ki jemljejo hormonske kontraceptive, glejte tudi Hormonski kontraceptivi v poglavju 4.4.

Medsebojno delovanje z antiepileptiki

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

Nekateri antiepileptiki (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton in primidon), ki inducirajo encime citokroma P450, inducirajo tudi UGT, zato pospešijo presnovo lamotrigina. Za bolnike, ki se sočasno zdravijo s fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ali primidonom, morate 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, dvojnimi ali zamegljenimi vidom in navzeo. 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 1.200 mg okskarbazepina, okskarbazepin ni spremenil presnove lamotrigina, lamotrigin pa ni spremenil presnove okskarbazepina. Zato je treba pri bolnikih, ki sočasno dobivajo okskarbazepin, 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 (1.200 mg dvakrat na dan) in lamotrigina (100 mg dvakrat na dan 10 dni) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko lamotrigina.

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

Možne interakcije med levetiracetamom in lamotriginom so ocenili z merjenjem koncentracij obeh učinkovin 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.

Topiramata 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.

Plazemske koncentracije lamotrigina se pri sočasni uporabi z lakozamidom (200, 400 ali 600 mg/dan) v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z napadi parcialnega izvora niso spreminjale.

V združeni analizi podatkov treh kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom, kjer so preučevali dodatek perampanela bolnikom z napadi parcialnega izvora in primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi, je najvišji proučevani odmerek perampanela (12 mg/dan) povečal očistek lamotrigina za manj kot 10 %.

Čeprav so poročali o spremembah v plazemskih koncentracijah drugih antiepileptikov, kontrolirane klinične študije niso pokazale vpliva lamotrigina na plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih

antiepileptikov. Ugotovitve študij *in vitro* kažejo, da lamotrigin ne izpodriva drugih antiepileptikov z beljakovinskih vezavnih mest.

Medsebojno delovanje z drugimi 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 zmanjšalo AUC lamotrigina za povprečno 24 %, njegovo C_{max} pa za 20 %. 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 z lamotriginom je 12 od 14 prostovoljcev navajalo zaspanost. Ko je bil risperidon uporabljen sam, je bil ta delež 1 od 20, ko pa je bil lamotrigin uporabljen sam, pa nič.

V študiji 18 odraslih bolnikov z bipolarno motnjo I, ki so prejeli ustaljeno shemo lamotrigina (100–400 mg/dan), so odmerke aripiprazola povečevali od 10 mg/dan do ciljnega odmerka 30 mg/dan v obdobju 7 dni in so jih nadaljevali enkrat na dan nadaljnjih 7 dni. Opazili so v povprečju približno 10-% zmanjšanje C_{max} in AUC lamotrigina.

Poskusi *in vitro* kažejo, da sočasna inkubacija z amitriptilinom, bupropionom, klonazepamom, haloperidolom ali lorazepamom le minimalno inhibira nastanek primarnega presnovka 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 peroralnih 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 tablet«) 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 povečevanje odmerka lamotrigina, večinoma pa je po začetku ali prenehanju jemanja hormonskih kontraceptivov treba povečati ali zmanjšati 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 peroralni 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 zmerne 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 kontraceptivi 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 sta lopinavir/ritonavir približno prepolovila plazemsko koncentracijo lamotrigina, verjetno z indukcijo glukuronidacije. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z lopinavirjem/ritonavirjem, je treba uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

V študiji zdravih odraslih prostovoljcev je 9-dnevna uporaba atazanavirja/ritonavirja (300 mg/100 mg) zmanjšala AUC (enkratnega 100-mg odmerka) lamotrigina v plazmi za povprečno 32 % in njegovo C_{max} v plazmi za povprečno 6 %. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z lopinavirjem/ritonavirjem, je treba uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

V študiji zdravih odraslih prostovoljcev je 1 g paracetamola (štirikrat dnevno) zmanjšal AUC lamotrigina v plazmi povprečno za 20 %, C_{min} lamotrigina v plazmi pa povprečno za 25 %.

Podatki ocenjevanja *in vitro* kažejo, da lamotigin – ne pa njegov N(2)-glukuronidni presnovek – v potencialno klinično pomembnih koncentracijah zavira organski transporter 2 (OCT 2). Ti podatki kažejo, da lamotigin zavira OCT 2; IC_{50} za lamotigin je 53,8 μ M. Sočasna uporaba lamotrigina z zdravili, ki se izločajo skozi ledvice in so substrati OCT 2 (npr. metformin, gabapentin in vareniklin), lahko poveča koncentracijo teh zdravil v plazmi.

Klinični pomen tega ni povsem jasen, a je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo takšna zdravila, potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Ženske v rodni dobi potrebujejo nasvet specialista. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova pretehtati potrebo po zdravljenju z antiepileptiki. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi uporabe antiepileptikov: povzroči namreč lahko izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Monoterapijo je treba uporabiti, kadar je le to mogoče, ker zdravljenje z več antiepileptiki lahko spremlja večje tveganje za kongenitalne malformacije v primerjavi z monoterapijo, odvisno od uporabljenih antiepileptikov.

Tveganje, povezano z lamotiginom

Nosečnost

Obsežni podatki pri ženskah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene monoterapiji z lamotiginom (več kot 8.700), ne kažejo bistvenega povečanja tveganja hujših prirojenih malformacij, vključno z ustno shizo. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3).

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

Lamotigin rahlo zavira dihidrofolat-reduktazo in bi tako lahko z zmanjšanjem koncentracije folne kisline teoretično povzročil večje tveganje za embrio-fetalno okvaro. 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 treba serumsko koncentracijo lamotrigina kontrolirati pred nosečnostjo, med nosečnostjo in po njej, pa tudi kmalu po porodu. Če je potrebno, odmerki prilagodite, da bo ostala serumska koncentracija lamotrigina enaka kot pred nosečnostjo, ali ga prilagodite glede na klinični odziv. Poleg tega je treba bolnice po porodu kontrolirati glede neželenih učinkov, odvisnih od odmerka.

Dojenje

Opisano je, da lamotigin prehaja v materino mleko v zelo spremenljivih koncentracijah, tako da je celotna koncentracija lamotrigina pri dojenčku do približno 50 % koncentracije pri materi. Tako lahko koncentracija lamotrigina v serumu pri nekaterih dojenih dojenčkih doseže 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 lamotiginom dojila, je treba dojenčka nadzirati glede neželenih učinkov, kot so sedacija, izpuščaji in zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi lamotigin vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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 lamotiginom so zabeležili nevrološke neželene učinke, npr. omotico in dvojni vid. Zato morajo bolniki ugotoviti, kako zdravljenje z zdravilom Lamal vpliva nanje, preden vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki za indikaciji »epilepsija« in »bipolarna motnja« temeljijo na dostopnih podatkih iz kontroliranih kliničnih študij in drugih kliničnih izkušenj ter so navedeni v spodnji preglednici. Kategorije pogostnosti izvirajo iz kontroliranih kliničnih študij (monoterapija pri epilepsiji (označeno z †) in pri bipolarni motnji (označeno s §)). Kjer se kategorije pogostnosti med podatki kliničnih preskušanj za epilepsijo in bipolarno motnjo razlikujejo, je prikazana najbolj konzervativno ocenjena pogostnost. Kjer pa ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj, kategorije pogostnosti izvirajo iz drugih kliničnih izkušenj.

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hematološke nepravilnosti ¹ , vključno z nevtropenijo, levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo, pancitopenijo, aplastično anemijo in agranulocitozo	zelo redki
	hemofagocitna limfohistiocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki

	limfadenopatija ¹ , psevdolimfom	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostni sindrom ²	zelo redki
	hipogamaglobulinemija	neznana
Psihiatrične motnje	agresivnost, razdražljivost	pogosti
	zmedenost, halucinacije, tiki (motorični in/ali vokalni tiki)	zelo redki
	nočne more	neznana
Bolezni živčevja	glavobol ^{†§}	zelo pogosti
	somnolenca ^{†§} , omotica ^{†§} , tremor [†] , nespečnost [†] , agitacija [§]	pogosti
	ataksija [†]	občasni
	nistagmus [†] , aseptični meningitis (glejte poglavje 4.4)	redki
	negotovost pri gibanju, motnje gibanja, poslabšanje Parkinsonove bolezni ³ , ekstrapiramidalni učinki, horeoatetoz [†] , pogostejši epileptični napadi	zelo redki
Očesne bolezni	diplopija [†] , zamegljen vid [†]	občasni
	konjunktivitis	redki
Bolezni prebavil	navzea [†] , bruhanje [†] , driska [†] , suha usta [§]	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	odpoved jeter, moteno delovanje jeter ⁴ , zvišani testi delovanja jeter	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaj ^{5†§}	zelo pogosti
	alopecija, fotosenzitivnostna reakcija	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom [§]	redki
	toksična epidermalna nekroliza	zelo redki
	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija [§]	pogosti
	lupusu podobne reakcije	zelo redki
Bolezni sečil	tubulointersticijski nefritis, sindrom tubulointersticijskega nefritisa in uveitisa	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost [†] , bolečine [§] , bolečine v hrbtu [§]	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ Hematološke nepravilnosti in limfadenopatija so lahko povezane z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)/preobčutljivostnim sindromom (glejte Posebna opozorila in previdnostni ukrepi ter Bolezni imunskega sistema).

² O izpuščaju so poročali tudi kot o delu preobčutljivostnega sindroma, poznanega tudi kot DRESS, ki ga spremljajo različne kombinacije sistemskih simptomov, vključno s povišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, edemom obraza in nepravilnostmi krvi, jeter in ledvic. Sindrom kaže širok obseg

klinične resnosti, v redkih primerih lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo in odpoved različnih organov. Zavedati se je treba, 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 Lamal prekiniti (glejte poglavje 4.4).

³ Ti učinki so bili opisani med drugimi kliničnimi izkušnjami. Opisano je, da lahko lamotrigin poslabša parkinsonske simptome pri bolnikih, ki že imajo Parkinsonovo bolezen. Opisani so tudi posamezni primeri ekstrapiramidnih učinkov in horeoatetoz pri bolnikih brez te bolezni.

⁴ Moteno delovanje jeter se ponavadi pojavi skupaj s preobčutljivostnimi reakcijami, vendar so bili opisani tudi posamezni primeri brez očitnih znakov preobčutljivosti.

⁵ V kliničnih preskušanjih pri odraslih so se izpuščaji pojavili pri 8–12 % bolnikov, ki so jemali lamotrigin, in 5–6 % 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 Lamal izgine (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili resni, potencialno smrtno nevarni izpuščaji, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). 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:

- velikimi začetnimi odmerki lamotrigina in prekoračenjem priporočenega povečevanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.2),
- sočasno uporabo valproata (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejeli dolgotrajno terapijo z lamotriginom, so poročali o zmanjšani mineralni gostoti kosti, osteopeniji, osteoporoz in zlomih kosti. Mehanizem, po katerem lamotrigin vpliva na metabolizem kosti, ni znan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Poročali so o akutnem zaužitju odmerkov, ki so za 10 do 20-krat presegali največji terapevtski odmerek, vključno s smrtnimi primeri. Preveliko odmerjanje je povzročilo simptome, med katerimi so bili nistagmus, ataksija, motnje zavesti, konvulzije grand mal in koma. Pri bolnikih s prevelikim odmerjanjem so opazili tudi podaljšanje QRS (upočasnjeno intraventrikularno prevajanje) in

podaljšanje intervala QT. Podaljšanje trajanja QRS na več kot 100 ms je lahko povezano s hujšo toksičnostjo.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico in mu zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Če je indicirano, uporabite terapijo za zmanjšanje absorpcije (aktivno oglje). Nadaljnje ravnanje je odvisno od kliničnih znakov, ob upoštevanju možnih učinkov na srčno prevodnost (glejte poglavje 4.4). Za zdravljenje kardiotsičnosti, ki se ne odziva dovolj na natrijev bikarbonat, lahko pride v poštev uporaba intravenskega zdravljenja z lipidi. 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 (nevrottransmitterja, 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 1.000 mg fenitoina oz. 10 mg diazepam 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.

Raziskava vpliva lamotrigina na srčno prevodnost

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

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje razpoloženskih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo

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

Študija SCAB2003 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa 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 pred kratkim imeli ali trenutno imajo hujšo depresivno epizodo. Ko se je stanje z monoterapijo z lamotriginom ali dodatno terapijo 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 bil čas TIME (*Time to Intervention for a Mood Episode*), kjer je bilo intervenirano z dodatno 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 trenutno imajo manično epizodo. Rezultati so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7: Povzetek rezultatov študij, ki sta raziskovali učinkovitost lamotrigina za preprečevanje razpoloženskih 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.

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 1 do 24 mesecev

Učinkovitost in varnost dodatne terapije parcialnih epileptičnih napadov pri bolnikih, starih od 1 do 24 mesecev, so ocenili v majhni dvojno slepi, s placebom kontrolirani odtegnitveni študiji. Zdravljenje so uvedli 177 preiskovancem. Potek titriranja odmerka 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 so standardni razpored odmerjanja v nekaterih primerih med obdobjem titriranja prilagodili (npr. z uporabo ene 2 mg tablete vsak drugi dan, če je bil izračunani odmerek manjši od 2 mg). Serumsko koncentracijo so izmerili na koncu 2. tedna titriranja. Nadaljnji odmerek so potem bodisi zmanjšali ali ga niso povečali, če je koncentracija preseгла 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 (tj. se jim je pogostnost epileptičnih napadov 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 pomembna: 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

epileptičnih napadov ($\geq 50\%$) poročano pogostejše pri otrocih, mlajših od 2 let (26 %), kot pri starejših otrocih (14 %).

Lennox-Gastautov sindrom

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

Preprečevanje razpoloženskih epizod pri otrocih (starost od 10 do 12 let) in mladostnikih (starost od 13 do 17 let)

Multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana randomizirana odtegnitvena študija vzporednih skupin je ocenila učinkovitost in varnost lamotrigina IR kot dodatka vzdrževalnemu zdravljenju za odlog razpoloženskih epizod pri dečkih in deklicah (otrocih in mladostnikih v starosti od 10 do 17 let), ki so imeli diagnozo bipolarni motnje I ter so med zdravljenjem z lamotriginom v kombinaciji s sočasnimi antipsihotiki ali drugimi zdravili za stabilizacijo razpoložanja dosegli remisijo ali izboljšanje bipolarni epizode. Rezultat primarne analize učinkovitosti (čas do pojava bipolarnega dogodka; TOBE – *time to occurrence of a bipolar event*) ni dosegel statistične značilnosti ($p = 0,0717$), tako da učinkovitost ni bila dokazana. Poleg tega so rezultati o varnosti pokazali porast poročil o samomorilnem vedenju med bolniki, ki so prejeli lamotrigin: 5 % (4 bolniki) v skupini z lamotriginom in 0 v skupini s placebom (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamotrigin se iz črevesja absorbira hitro in popolnoma in nima pomembne presnove prvega prehoda. Največja koncentracija v plazmi je dosežena 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 ne beljakovine v plazmi je okoli 55 %; zelo malo je verjetno, da bi izpodrivanje z beljakovin v plazmi povzročilo toksične učinke.

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

Biotransformacija

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 antiepileptikov. Glede na podatke so malo verjetne interakcije med lamotriginom in zdravili, ki se presnavljajo s citokromom P450.

Izločanje

Navidezni plazemski očistek pri zdravih preiskovancih je približno 30 ml/min. Očistek lamotrigina je predvsem presnoven in 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 uporabljena 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 na 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 populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Na telesno maso korigirani očistek je pri otrocih večji kot pri odraslih. Vrednosti očistka so največje pri otrocih, mlajših od 5 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 (npr. s karbamazepinom in fenitoinom), in se podaljša povprečno na 45 do 50 ur, če je uporabljen sočasno z valproatom (glejte poglavje 4.2).

Dojenčki v starosti od 2 do 26 mesecev

Pri 143 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 26 mesecev, s telesno maso od 3 do 16 kg, je bil očistek manjši kot pri starejših otrocih z enako telesno maso ob uporabi podobnih peroralnih odmerkov na kilogram telesne mase kot pri otrocih, starejših od 2 let. Ocenjeni povprečni razpolovni čas je bil 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 oz. 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 maso 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.

Okvara 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). Pri zdravih prostovoljcih 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); pri zdravih prostovoljcih 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).

Okvara 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. Mediana navideznega očistka lamotrigina je bila 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, povečevanje odmerkov in vzdrževalne odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije vpliva lamotrigina na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri glodalcih in kuncih z odmerki, ki so bili manjši ali podobni pričakovani klinični izpostavitvi zdravilu, niso pokazale teratogenih učinkov, opazili pa so zmanjšano telesno maso zarodka in zapozneno osifikacijo okostja. Ker študije večjih koncentracij izpostavitve zaradi izrazitih toksičnih učinkov za mater pri živalih niso bile mogoče, teratogeni potencial lamotrigina pri odmerkih, večjih 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 povečana fetalna in tudi postnatalna umrljivost. Te učinke so opazili pri odmerkih, manjših kot ob pričakovani klinični izpostavljenosti zdravilu.

Ob izpostavitvi zdravilu, kjer so bile koncentracije manjše od terapevtske izpostavitve pri odraslih ljudeh glede na telesno površino, so pri mladih podganah opazili vpliv na učenje v testu z Bielovim labirintom, rahlo zapozneno balanoprepucijsko separacijo in prehodnost nožnice ter zmanjšano postnatalno pridobivanje telesne mase pri živalih F1.

Študije na živalih niso pokazale vpliva lamotrigina na poslabšanje plodnosti. Lamotrigin je pri podganah zmanjšal 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 podaljšal 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).

Študije *in vitro* kažejo, da lamotrigin kaže antiaritmčno aktivnost razreda IB v terapevtsko pomembnih koncentracijah. Zavira natrijeve kanalčke v srcu pri človeku s hitro kinetiko aktivacije in inaktivacije in močno napetostno odvisnostjo, tako kot druge antiaritmčne učinkovine razreda IB. V temeljiti študiji QT, lamotrigin pri terapevtskih odmerkih ni upočasnil ventrikularne prevodnosti (ni razširil QRS) pri zdravih posameznikih, vendar bi lahko pri bolnikih s klinično pomembno strukturno ali funkcionalno boleznijo srca potencialno upočasnil ventrikularno prevodnost (razširil QRS) in povzročil proaritmijo (glejte poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karbonat (E170)
aluminijev magnezijev silikat
natrijev karboksimetilškrob
malo substituirana hidroksoipropilceluloza
povidon
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev saharinat
aroma črnega ribeza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Lamal 25 mg tablete: škatla s pretisnimi omoti iz PVC/aluminijeve folije s 30 tabletami (3 pretisni omoti po 10 tablet).

Lamal 50 mg tablete: škatla s pretisnimi omoti iz PVC/aluminijeve folije s 30 tabletami (3 pretisni omoti po 10 tablet).

Lamal 100 mg tablete: škatla s pretisnimi omoti iz PVC/aluminijeve folije s 30 tabletami (2 pretisna omota po 15 tablet).

Lamal 200 mg tablete: škatla s pretisnimi omoti iz PVC/aluminijeve folije s 30 tabletami (2 pretisna omota po 15 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00870/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 10. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 3. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDIL

2. 11. 2023