

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lamotrigin Aurobindo 25 mg tablete  
Lamotrigin Aurobindo 50 mg tablete  
Lamotrigin Aurobindo 100 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lamotrigin Aurobindo 25 mg tablete  
Ena tableta vsebuje 25 mg lamotrigina  
Pomožne snovi:  
laktoza: 19mg

Lamotrigin Aurobindo 50 mg tablete  
Ena tableta vsebuje 50 mg lamotrigina  
Pomožnih snovi:  
laktoza: 38mg

Lamotrigin Aurobindo 100 mg tablete  
Ena tableta vsebuje 100 mg lamotrigina  
Pomožnih snovi:  
laktoza: 76mg  
Sončno rumeno FCF: 0,2mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Lamotrigin Aurobindo 25 mg tablete  
Bele do umazano bele neobložene tablete v obliki ščita, z oznako "D" in "93" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.  
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Lamotrigin Aurobindo 50 mg tablete  
Bele do umazano bele, zaokroženo kvadratne neobložene tablete z vtisnjeno oznako 'D' na strani z izbočenim večkotnikom in '97' na ravni strani.

Lamotrigin Aurobindo 100 mg tablete  
Neobložene tablete breskove barve, lisaste, v obliki ščita, z vtisnjeno oznako 'D' in '94' na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.  
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 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 Lamotrigin Aurobindo 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.

#### 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).

Lamotrigin Aurobindo ni indiciran za akutno zdravljenje maničnih ali depresivnih epizod.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Tablete ali tablet polovice tablet [25mg & 100mg] zdravila Lamotrigin Aurobindo mora bolnik zaužiti cele in jih ne sme žvečiti ali zdrobiti.

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.

Za odmerke, ki jih ni mogoče/ni praktično doseči s to jakostjo zdravila, so na voljo druge jakosti tega zdravila ali druge farmacevtske oblike in zdravila.

#### Ponoven začetek zdravljenja

Če začne bolnik, ki je zaradi kakršnegakoli razloga prenehal z zdravljenjem z zdravilom Lamotrigin Aurobindo, ponovno prejemati to zdravilo, mora zdravnik oceniti potrebo po povečanju odmerka do vzdrževalnega odmerka. Tveganje za resen izpuščaj je namreč povezano z visokimi začetnimi odmerki in s prekoračenjem priporočenega povečevanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.4). Daljši ko je presledek od prejšnjega odmerka, bolj je treba preučiti povečevanje do vzdrževalnega odmerka. Če je čas od prekinitve lamotrigina daljši od petih razpolovnih časov (glejte poglavje 5.2), je treba Lamotrigin Aurobindo praviloma povečevati do vzdrževalnega odmerka po ustrezni shemi.

Bolnikom, ki so prenehali prejemati zdravilo Lamotrigin Aurobindo 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 v zdravljenje vključite druge antiepileptike oz. druga zdravila, morate upoštevati možni vpliv le-teh 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
<b>Monoterapija:</b>	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.
<b>Dodatno zdravljenje Z VALPROATOM</b> (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti z valproatom ne glede na morebitna druga sočasna zdravila	12,5 mg/dan (kot 25 mg vsak drugi dan)	25 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 25-50 mg na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv.
<b>Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN Z INDUKTORJI glukuronidacije lamotrigina</b> (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.
<b>Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN BREZ INDUKTORJEV glukuronidacije lamotrigina</b> (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti z zdravili, 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
<b>Monoterapija tipičnih absenc:</b>	0,3 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih)	0,6 mg/kg/dan (enkrat na dan ali v dveh deljenih)	1-10 mg/kg/dan, vendar so nekateri bolniki za želeni odziv potrebovali večje odmerke (do 15 mg/kg/dan). (enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih)  Za dosego vzdrževalnega odmerka,

	odmerkih)	odmerkih)	povečujte odmerke za največ 0,6 mg/kg/dan na en do dva tedna, dokler ni dosežen optimalen odziv.
<b>Dodatno zdravljenje Z VALPROATOM</b> (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti z valproatom 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, povečujte 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.
<b>Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN Z INDUKTORJI glukuronidacije lamotrigina</b> (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, povečujte 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.
<b>Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN BREZ INDUKTORJEV glukuronidacije lamotrigina</b> (glejte poglavje 4.5):			
Ta režim odmerjanja morate uporabiti z zdravili, 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, 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..
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.			
* OPOMBA: Priporočenega režima odmerjanja za otroke morda ni mogoče doseči z razpoložljivimi jakostmi zdravila.			

Za zagotovitev vzdrževalnega terapevtskega odmerka morate spremljati telesno maso otroka 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 razpona.

Če je epilepsija z dodatnim zdravljenjem nadzorovana, lahko sočasno uporabo antiepileptikov ukinete in nadaljujete monoterapijo z zdravilom Lamotrigin Aurobindo.

#### 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 Lamotrigin Aurobindo ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 2 let. Če se glede na klinične potrebe vseeno odločite za takšno zdravljenje, glejte poglavji 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 (preglednica 3), ko je mogoče ukiniti zdravljenje s 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)*
<b>Monoterapija z lamotriginom ALI dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN BREZ INDUKTORJEV glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):</b>				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti z zdravili, 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
<b>Dodatno zdravljenje Z VALPROATOM (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5):</b>				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti z valproatom 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
<b>Dodatno zdravljenje BREZ VALPROATA IN Z INDUKTORJI glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):</b>				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar bolnik ne prejema valproata, dobiva 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 z povečevanjem na običajni ciljni odmerek 400 mg/dan 7. teden, da dosežete optimalen odziv (v dveh deljenih odmerkih)
Če bolnik prejema zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite povečanje odmerka, 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 ukinete druga zdravila, kot je prikazano spodaj.

Režim zdravljenja	Trenutni stabilizacijski	1. teden	2. teden	3. teden in
-------------------	--------------------------	----------	----------	-------------

	odmerek lamotrigina (pred opustitvijo)	(začetek opuščanja)		naprej
<b>Ukinitiv valproata</b> (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)
<b>Ukinitiv induktorjev glukuronidacije lamotrigina</b> (glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti po ukinitvi naslednjih zdravil:	400 mg/dan	400 mg/dan	300 mg/dan	200 mg/dan
	fenitoina	300 mg/dan	300 mg/dan	225 mg/dan
	karbamazepina fenobarbitona primidona rifampicina lopinavirja/ritonavirja	200 mg/dan	200 mg/dan	150 mg/dan
<b>Ukinitiv zdravil, ki pomembno ne zavirajo NITI ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina</b> (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 prejema zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite režim zdravljenja, priporočen za sočasno jemanje lamotrigina in alproata.				
* 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
<b>Dodatek valproata</b> (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti po dodatku valproata, ne glede na morebitna 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)	
<b>Dodatek induktorjev glukuronidacije lamotrigina pri bolnikih, ki NE jemljejo valproata</b> (glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Ta režim odmerjanja morate uporabiti, kadar dodate katerega od	200 mg/dan	200 mg/dan	300 mg/dan	400 mg/dan

naslednjih zdravil brez uporabe valproata: fenitoin karbamazepin fenobarbiton primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	150 mg/dan	150 mg/dan	225 mg/dan	300 mg/dan
	100 mg/dan	100 mg/dan	150 mg/dan	200 mg/dan
<b>Dodatek zdravil, ki pomembno ne zavirajo NITI ne inducirajo glukuronidacije lamotrigina (glejte poglavje 4.5):</b>				
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 lamotiginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite režim zdravljenja, priporočen za sočasno jemanje lamotrigina in valproata.				

#### *Ukinitev zdravila Lamotigin Aurobindo pri bolnikih z bipolarno motnjo*

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

#### Otroci in mladostniki do 18. leta

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba lamotrigina ni priporočljiva pri otrocih do 18. leta starosti (glejte poglavje 4.4).

#### Splošna priporočila za odmerjanje Lamotigin Aurobindo 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 višji (celo dvakratni) vzdrževalni odmerki lamotrigina. V tednu brez hormonskih tablet so opazili dvakrat višjo 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 nehormonski načini; glejte poglavji 4.4 in 4.5).

##### *Uvedba hormonskih kontraceptivov pri bolnicah, ki že jemljejo vzdrževalne odmerke lamotrigina in NE prejemajo 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 brez učinkovin ("teden brez tablet"), je treba koncentracijo lamotrigina v serumu kontrolirati v 3. tednu uporabe učinkovin, tj. od 15. do 21. dneva ciklusa kontracepcijskih tablet. Zato morajo imeti pri izbiri kontracepcije prednost načini, ki ne vključujejo tedna brez tablet (npr. stalni hormonski kontraceptivi ali nehormonski načini; 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 znižati, celo za 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 začetkom 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 brez učinkovin ("teden brez tablet"), je treba koncentracijo lamotrigina v serumu kontrolirati v 3. tednu uporabe učinkovin, tj. od 15. do 21. dneva ciklusa 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.

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 ledvično odpovedjo morate Lamotrigin Aurobindo uporabljati previdno. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo 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).

### **4.3 Kontraindikacije**

Lamotrigin Aurobindo 25/50 mg tablete

Preobčutljivost za lamotrigin ali katerokoli pomožno snov.

Lamotrigin Aurobindo 100 mg tablete

Preobčutljivost za lamotrigin, sončno rumeno FCF ali katerokoli pomožno snov.

### **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 tudi potencialno smrtno nevarni izpuščaji, npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8).

V študijah, v katerih so lamotrigin uporabljali po trenutno veljavnih priporočilih za odmerjanje, je bila incidenca resnih izpuščajev na koži pri odraslih bolnikih z epilepsijo približno 1 od 500 primerov. Približno polovica teh primerov je bila opisana kot Stevens-Johnsonov sindrom (1 od 1000). V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z bipolarno motnjo je bila incidenca resnih izpuščajev približno 1 od 1000.

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

Vse bolnike (odrasle in otroke), ki se jim pojavi izpuščaj, morate takoj pregledati in zdravljenje z lamotriginom nemudoma prekiniti, razen če izpuščaj zagotovo ni povezan z uporabo lamotrigina. Bolnikom, ki so prenehali prejemati lamotrigin izaradi izpuščaja, ki je bil posledica predhodnega zdravljenja z lamotriginom, tega zdravila ni priporočljivo ponovno uvesti, razen če možna korist nedvomno odtehta tveganje.

Izpuščaj je opisan tudi kot del preobčutljivostnega sindroma, ki ga spremljajo različni sistemski simptomi, vključno s povišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, edemom obraza in nepravilnostmi krvi in jeter (glejte poglavje 4.8). Sindrom izkazuje širok spekter stopenj klinične resnosti, v redkih primerih lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo in odpoved več 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 lamotriginom prekiniti.

#### 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 tveganja še ni znan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri lamotriginu.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) 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 lamotriginom. Zato je treba bolnike, ki dobivajo lamotrigin 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 pojavijo klinično poslabšanje (vključno s pojavom novih simptomov) in/ali samomorilno razmišljanje/vedenje, je treba razmisliti o spremembi terapevtskega 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 dvakratni) vzdrževalni odmerki lamotrigina, da je dosežen največji terapevtski 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, se v tednu neaktivnega zdravljenja (npr. "teden brez tablete") 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 takšna zdravila, 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 so sočasno prejemale hormonske pripravke in lamotrigin, ni mogoče izključiti zmanjšane učinkovitosti kontraceptiva. Zato morate bolnicam naročiti, naj takoj sporočijo spremembe v vzorcu menstrualnih krvavitev, 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 in koncentracije folata v eritrocitih ali v serumu, v obdobju do 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 Lamotrigin Aurobindo ne smejo prejeti brez posveta z zdravnikom.

## Pomožne snovi v tableti Lamotrigin Aurobindo

Lamotrigin Aurobindo tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Lamotrigin Aurobindo 100 mg tablete vsebujejo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

### 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 prekinitev lamotrigina povzroči povratne ("rebound") epileptične napade. Odmerek Lamotrigin Aurobindoa je treba 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 rhabdomiolizo, disfunkcijo različnih organov in diseminirano intravaskularno koagulacijo, včasih s smrtnim izidom. Podobni primeri so se pojavili med uporabo lamotrigina.

Opazimo 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 morebitnim poslabšanjem druge vrste napadov.

Lamotrigin 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 jasan.

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 do 18. leta

Pri otrocih in mladostnikih z veliko 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 zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene 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 niso verjetne interakcije med lamotriginom in zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450. Lamotrigin lahko inducira svojo lastno presnovo, vendar je ta učinek zmeren in ni verjetno, da bi imel pomembne klinične posledice.

### Preglednica 6: Vpliv drugih zdravil na glukuronidacijo lamotrigina

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

\* Drugi peroralni kontraceptivi in HNZ niso raziskani, a verjetno lahko na farmakokinetične parametre lamotrigina vplivajo podobno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Medsebojno delovanje z antiepileptiki

Valproat zavre 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 jetrne encime za presnovo zdravil, inducirajo glukuronidacijo lamotrigina in pospešijo njegovo presnovo. 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 zamegljenim 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 lamotrigin dajali 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 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 (1200 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 zdravil v serumu med kliničnimi preskušnji, 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.

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 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. Ko je bil risperidon uporabljen sam, 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. Serumna 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 znižati vzdrževalni odmerek lamotrigina (glejte poglavje 4.2).

##### Vpliv lamotrigina na farmakokinetiko hormonskih kontraceptivov

V študiji 16 prostovoljk odmerok 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 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 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 treba uporabiti ustrezen režim zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

## **4.6 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 antiepileptikov, povzroči namreč lahko izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka.

Pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptiki, je tveganje za kongenitalne malformacije 2- do 3-krat večje od pričakovane incidence v splošni populaciji, ki je približno 3 %. Najpogosteje opisane malformacije so heiloshiza, malformacije srca in ožilja in okvara nevralne cevi.

Zdravljenje z več antiepileptiki spremlja večje tveganje za kongenitalne malformacije v primerjavi z monoterapijo, zato je treba uporabiti monoterapijo, kadar je to le mogoče.

### Tveganje, povezano z lamotriginom

#### Nosečnost

Epidemiološke študije, v katere je bilo vključenih približno 2000 žensk, ki so med nosečnostjo prejemale monoterapijo z lamotriginom ne morejo izključiti povečanega tveganja za kongenitalne malformacije. En register je navajal večjo incidenco obraznih shiz. Druge podatkovne zbirke tega niso potrdile. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Če je zdravljenje z Lamotrigin Aurobindoom med nosečnostjo nujno, je priporočljivo uporabiti najmanjši možni terapevtski odmerek.

Lamotrigin rahlo zavira dihidrofolat-reduktazo in bi tako lahko z zmanjšanjem koncentracije folne kisline teoretično povzročil tveganje za embrio-fetalno okvaro (glejte poglavje 4.4). V poštev pride 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 zmanjšani 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, odmerek 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

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 spremljati glede 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 antiepileptike od bolnika do bolnika razlikuje, se morajo bolniki, ki za zdravljenje epilepsije jemljejo lamotrigin, 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, npr. omotico in dvojen vid. Zato morajo bolniki ugotoviti, kako zdravljenje z lamotriginom 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 učinkov pri epilepsiji in učinkov pri bipolarni motnji. Vendar morate za celotno oceno varnosti lamotrigina upoštevati obe poglavji.

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednji klasifikaciji: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti 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 in agranulocitozo

Pogostost ni znana : limfadenopatija

Hematološke nepravilnosti in limfadenopatija so lahko povezane s preobčutljivostnim sindromom (glejte Bolezni imunskega sistema\*\*).

###### Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: preobčutljivostni sindrom\*\* (vključno s simptomi, kot so povišana telesna temperatura, limfadenopatija, edem obraza, nepravilnosti krvi in jeter, diseminirana intravaskularna koagulacija, odpoved več organov)

\*\*O izpuščaju so poročali tudi kot o delu preobčutljivostnega sindroma, ki ga spremljajo različne kombinacije sistemskih simptomov, vključno s povišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, edemom obraza in nepravilnostmi krvi in jeter. Sindrom izkazuje širok spekter stopenj klinične resnosti., v redkih primerih lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo in odpoved več 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 uporabo lamotrigina prekiniti.

###### Psihiatrične motnje

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

###### Bolezni živčevja

Klinična preskušanja z monoterapijo:

Zelo pogosti: glavobol.  
Pogosti: zaspanost, omotica, tremor, nespečnost.  
Občasni: ataksija.  
Redki: nistagmus.

Druge klinične izkušnje:

Zelo pogosti: zaspanost, ataksija, omotica, glavobol.  
Pogosti: nistagmus, tremor, nespečnost.  
Zelo redki: agitacija, negotovost pri gibanju, motnje gibanja, poslabšanje Parkinsonove bolezni, ekstrapiramidalni učinki, horeoatetozna, pogostejši epileptični napadi.

Pogostost ni znana: aseptični meningitis

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.

#### Očesne bolezni

Klinična preskušanja z monoterapijo:

Občasni: diplopija, zamegljen vid

Druge klinične izkušnje:

Zelo pogosti: diplopija, zamegljen vid

Redki: konjunktivitis

#### Bolezni prebavil

Klinična preskušanja 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 delovanja jeter

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

#### Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: kožni izpuščaji

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. Izpuščaji, ki se ponavadi makulopapulozni, se na splošno pojavijo v osmih tednih po začetku zdravljenja in po prenehanju uporabe lamotrigina izgine (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili resni, potencialno smrtno nevarni izpuščaji, 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 izpuščaji 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).

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: agitiranost, zaspanost, omotica

### Bolezni prebavil

Klinična preskušanja pri bipolarni motnji:

Pogosti: suha usta

### Bolezni kože in podkožja

Klinična preskušanja pri bipolarni motnji:

Zelo pogosti: izpuščaji

Redki: Stevens-Johnsonov sindrom

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

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Klinična preskušanja pri bipolarni motnji:

Pogosti: artralgijska

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Klinična preskušanja 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 treba bolnika sprejeti v bolnišnico in mu zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Če je indicirano, uporabite 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 kanalčkov. 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 pri bipolarni motnji ni ugotovljen, čeprav je verjetno pomembno njegovo delovanje na napetostno aktivirane natrijeve kanalčke.

### 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 oz. 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 vizualnomotorično 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 v starosti od 1 do 24 mesecev

Učinkovitost in varnost dodatnega zdravljenja parcialnih napadov pri bolnikih, starih od 1 do 24 mesecev, so ocenili v majhni dvojno slepi, s placebo 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 za do 90 %. 38 bolnikov, ki so se odzvali (tj. se jim je pogostnost 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 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, 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 trenutno imeli veliko 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). Primarni opazovani dogodek je bil čas (Time to Intervention for a Mood Episode - TIME) do posredovanja 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 ali v tistem času imeli 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

<b>"Delež" bolnikov, ki so bili 76. teden brez dogodka</b>						
	<b>Študija SCAB2003 Bipolarna I</b>			<b>Študija SCAB2006 Bipolarna I</b>		
Merilo za vključitev	velika depresivna epizoda			velika 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 do prve depresivne epizode pomembno daljši 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. Največjo koncentracijo v plazmi doseže 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.

### 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 antiepileptikov. Glede na podatke so malo verjetne interakcije med lamotriginom in zdravili, ki se presnavljajo s citokromom P<sub>450</sub>.

### Eliminacija

Navidezni plazemski očistek pri zdravih preiskovancih je približno 30 ml/min. Očistek lamotrigina je predvsem presnoven, izloči se 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 za 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 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

#### Otroci

Na telesno maso korigirani 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 (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 maso 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 razponu 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 z znatno 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. 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, povečevanje odmerkov in vzdrževalne odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2)

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični 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 zmanjšanje telesno maso ploda in zapozneno osifikacijo okostja. Ker raziskave večjih izpostavljenosti zaradi izrazitih toksičnih učinkov za mater pri živalih niso bile mogoče, teratogeni potencial lamotrigina pri odmerkih, večjih od odmerkov pri klinični izpostavljenosti, ni bil ovrednoten.

Ob dajanju lamotrigina podganam v poznejši dobi gestacije in v zgodnjem postnatalnem obdobju je bila opažena povečana 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 zapozneno balanoprepucijsko separacijo in prehodnost nožnice ter zmanjšano postnatalno pridobivanje telesne mase pri živalih F1.

Poskusi na živalih niso pokazali vpliva lamotrigina na poslabšanje plodnosti. Lamotrigin je pri podganah znižal koncentracijo folne kisline ploda. 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 kanalčkov. 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).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
sončno rumeno FCF (E110) (samo za 100 mg)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
magnezijev stearat  
povidon (K30)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorni pretisni omoti iz PVC/ aluminija:

Pakiranja: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 46, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 250, 500 tablet.

Plastenke iz HDPE s pokrovčkom iz polipropilena in vložkom iz bombaža

Pakiranja: 60, 90, 100, 250, 500, 1000 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Aurobindo Pharma Limited  
Ares, Odyssey Business Park  
West End Road  
South Ruislip HA4 6QD  
Velika Britanija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Lamotrigin Aurobindo 25 mg tablete:

pakiranje po 21 tablet: 5363-I-399/11

pakiranje po 30 tablet: 5363-I-400/11

pakiranje po 42 tablet: 5363-I-401/11

Lamotrigin Aurobindo 50 mg tablete:

pakiranje po 21 tablet: 5363-I-402/11

pakiranje po 30 tablet: 5363-I-403/11

pakiranje po 42 tablet: 5363-I-404/11

Lamotrigin Aurobindo 100 mg tablete:

pakiranje po 21 tablet: 5363-I-405/11

pakiranje po 30 tablet: 5363-I-406/11

pakiranje po 42 tablet: 5363-I-407/11

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

18.2.2011

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.4.2010