

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lamictal 25 mg tablete

Lamictal 50 mg tablete

Lamictal 100 mg tablete

Lamictal 200 mg tablete

Lamictal 5 mg žvečljive/disperzibilne tablete

Lamictal 25 mg žvečljive/disperzibilne tablete

Lamictal 50 mg žvečljive/disperzibilne tablete

Lamictal 100 mg žvečljive/disperzibilne tablete

Lamictal 200 mg žvečljive/disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lamictal tablete

Ena tableta Lamictal 25 mg vsebuje 25 mg lamotrigina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 23,5 mg laktoze.

Ena tableta Lamictal 50 mg vsebuje 50 mg lamotrigina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 46,9 mg laktoze.

Ena tableta Lamictal 100 mg vsebuje 100 mg lamotrigina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 93,9 mg laktoze.

Ena tableta Lamictal 200 mg vsebuje 200 mg lamotrigina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 109,0 mg laktoze.

Lamictal žvečljive/disperzibilne tablete

Ena žvečljiva/disperzibilna tableta Lamictal 5 mg vsebuje 5 mg lamotrigina.

Ena žvečljiva/disperzibilna tableta Lamictal 25 mg vsebuje 25 mg lamotrigina.

Ena žvečljiva/disperzibilna tableta Lamictal 50 mg vsebuje 50 mg lamotrigina.

Ena žvečljiva/disperzibilna tableta Lamictal 100 mg vsebuje 100 mg lamotrigina.

Ena žvečljiva/disperzibilna tableta Lamictal 200 mg vsebuje 200 mg lamotrigina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

žvečljiva/disperzibilna tableta

25 mg tablete:

Bledo rumeno-rjave, večkotne, supereliptične tablete velikosti 6,0 mm, z oznako "GSEC7" na eni in "25" na drugi strani.

50 mg tablete:

Bledo rumeno-rjave, večkotne, supereliptične tablete velikosti 7,4 mm, z oznako "GSEE1" na eni in "50" na drugi strani.

100 mg tablete:

Bledo rumeno-rjave, večkotne, supereliptične tablete velikosti 9,4 mm, z oznako "GSEE5" na eni in "100" na drugi strani.

200 mg tablete:

Bledo rumeno-rjave, večkotne, supereliptične tablete velikosti 10,2 mm, z oznako "GSEE7" na eni in "200" na drugi strani.

5 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Bele do umazano bele, podolgovate, bikonveksne tablete dolžine 8,0 mm in širine 4,0 mm, z vonjem po črnem ribezu, označene z "GS CL2" na eni strani in "5" na drugi. Tablete so lahko nekoliko lisaste.

25 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Bele do umazano bele, večkotne, supereliptične tablete velikosti 5,2 mm, z vonjem po črnem ribezu, označene z "GSCL5" na eni strani in "25" na drugi. Tablete so lahko nekoliko lisaste.

50 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Bele do umazano bele, večkotne, supereliptične tablete velikosti 6,6 mm, z vonjem po črnem ribezu, označene z "GSCX7" na eni strani in "50" na drugi. Tablete so lahko nekoliko lisaste.

100 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Bele do umazano bele, večkotne, supereliptične tablete velikosti 8,3 mm, z vonjem po črnem ribezu, označene z "GSCL7" na eni strani in "100" na drugi. Tablete so lahko nekoliko lisaste.

200 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Bele do umazano bele, večkotne, supereliptične tablete velikosti 10,4 mm, z vonjem po črnem ribezu, označene z "GSEC5" na eni strani in "200" na drugi. Tablete so lahko nekoliko lisaste.

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 Lamictal 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).

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Žvečljive/disperzibilne tablete Lamictal lahko bolnik žveči, raztopi v majhni količini vode (vsaj toliko, da prekrije celo tableto) ali pogoltne cele z malo vode. Bolnik naj ne poskusi zaužiti delne količine žvečljivih/disperzibilnih tablet.

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 kakršnegakoli razloga prenehal z zdravljenjem z zdravilom Lamictal, ponovno prejemati to zdravilo, mora zdravnik oceniti potrebo po zvišanju odmerka do vzdrževalnega odmerka. Tveganje za resen izpuščaj je namreč povezano z visokimi začetnimi odmerki in s prekoračenjem priporočenega zviševanja odmerka lamotrigina (glejte poglavje 4.4). Daljši kot je presledek od prejšnjega odmerka, bolj je treba preučiti zviševanje do vzdrževalnega odmerka. Če je čas od prekinitve lamotrigina daljši od petih razpolovnih časov (glejte poglavje 5.2), je treba odmerek zdravila Lamictal praviloma zviševati do vzdrževalnega odmerka po ustrezni shemi.

Bolnikom, ki so prenehali prejemati zdravilo Lamictal 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 zviševanje 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 zviševanja 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-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, zvišujte 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 morate uporabiti, kadar bolnik jemlje valproat, 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, zvišujte 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, zvišujte 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, zvišujte 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 zdravljenja 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, zvišujte 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, zvišujte 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, zvišujte 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, zvišujte 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: Če je izračunani dnevni odmerek za bolnike, ki jemljejo valproat, med 2,5 do 5 mg, lahko bolnik prva dva tedna dobiva 5 mg tablete vsak drugi dan. Če je izračunani dnevni odmerek za bolnike, ki jemljejo valproat, manjši od 2,5 mg, žvečljivih/disperzibilnih tablet z lamotriginom ne smete uporabljati. Bolnik NE SME poskusiti zaužiti delne količine žvečljivih/disperzibilnih tablet.

** 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 težo otrok in odmerek po potrebi prilagoditi ob spremembi telesne teže. 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 Lamictal.

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 Lamictal 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 zviševanje odmerka in vzdrževalni odmerki za odrasle od 18. leta starosti. V preglednici 3 je opisan režim 6-tedenskega zviševanja 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 zviševanja odmerka ne smete prekoračiti (glejte poglavje 4.4).

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

Režim zdravljenja	1. in 2. teden	3. in 4. teden	5. teden	Ciljni stabilizacijski odmerek (6. teden)*
Monoterapija z lamotriginom 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 z zviševanjem na običajni ciljni odmerek 400 mg/dan 7. teden, da dosežete optimalen odziv (v dveh deljenih odmerkih)
Če bolnik jemlje zdravila, za katera farmakokinetične interakcije z lamotriginom trenutno niso znane (glejte poglavje 4.5), uporabite zvišanje 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 bipolarne motnje

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

Režim zdravljenja	Trenutni stabilizacijski odmerek lamotrigina (pred opustitvijo)	1. teden (po opustitvi)	2. teden	3. teden in naprej*
Ukinitev valproata (zaviralec glukuronidacije lamotrigina – glejte poglavje 4.5), odvisno od prvotnega odmerka lamotrigina:				
Po ukinitvi valproata podvojite stabilizacijski odmerek, vendar ne prekoračite zviševanja 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)
Ukinitev 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
Ukinitev 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 zviševanju 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 priporočen režim zdravljenja za lamotrigin uvodna ohranitev trenutnega odmerka in prilagoditev zdravljenja z lamotriginom glede na klinični odziv.				

* Odmerek se lahko zviša 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 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)	
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 zviševanju 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, priporočen za sočasno jemanje lamotrigina in valproata.				

Ukinitev zdravila Lamictal 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 Lamictal prenehajo uporabljati brez postopnega zniževanja odmerka.

Otroci in mladostniki do 18. leta

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

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Lamictal 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 do 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 jemljejo induktorjev glukuronidacije lamotrigina

Vzdrževalni odmerek lamotrigina bo večinoma potrebno zvišati, celo do dvakrat (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Priporočljivo je, da ob začetku uporabe hormonskega kontraceptiva odmerek lamotrigina zvišate za 50 do 100 mg/dan vsak teden, v skladu s kliničnim odzivom posamezne bolnice. Odmerka ne smete zviševati hitreje, razen če klinični odziv zahteva višje povečanje. Priporočljivo je merjenje koncentracije lamotrigina v serumu pred začetkom uporabe hormonskih kontraceptivov in potem; 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 do 50 % (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Priporočljivo je, da dnevni odmerek lamotrigina postopno znižujete 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 potem; 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 tablet.

Uvedba lamotrigina pri bolnicah, ki že jemljejo hormonske kontraceptive

Zviševanje 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 drugimi zdravili, ki vsebujejo estrogen

Druge terapije, ki vsebujejo estrogen, kot je hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), lahko vplivajo na lamotigin. Zato je potrebno natančno klinično spremljati učinkovitost lamotrigina, vključno z meritvami koncentracij lamotrigina, da se po potrebi prilagodi odmerek (glejte poglavje 4.4).

Uporaba z atazanavirjem/ritonavirjem

Če je lamotrigin dodan obstoječemu zdravljenju z atazanavirjem/ritonavirjem, prilagoditve priporočenega povečevanja odmerka lamotrigina niso potrebne.

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 odmerke lamotrigina prilagoditi, je treba koncentracijo lamotrigina v plazmi kontrolirati pred ter 2 tedna po začetku ali prenehanju uporabe atazanavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z lopinavirjem/ritonavirjem

Če je lamotrigin dodan obstoječemu zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem, prilagoditve priporočenega povečevanja odmerka lamotrigina niso potrebne.

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 odmerke lamotrigina prilagoditi, je treba koncentracijo lamotrigina v plazmi kontrolirati 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).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo morate zdravilo Lamictal 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, zviševanje 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 %. Zviševanje odmerkov in vzdrževalne odmerke morate prilagoditi kliničnemu odzivu (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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 tudi potencialno smrtno nevarni izpuščaji, npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in z zdravilom povzročeni kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS); imenovan tudi preobčutljivostni sindrom (HSS) (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 na 500. Približno polovica teh primerov je bila opisana kot Stevens-Johnsonov sindrom (1 na 1000). V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z bipolarno motnjo je bila incidenca resnih izpuščajev približno 1 na 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 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 zvišana telesna temperatura, pomisliti na možnost reakcije na zdravljenje z lamotriginom.

Poleg tega je tveganje za izpuščaj močno povezano z:

- visokimi začetnimi odmerki lamotrigina in prekoračenjem priporočenega zviševanja 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, morate takoj pregledati in zdravljenje z zdravilom Lamictal nemudoma prekiniti, razen če izpuščaj zagotovo ni povezan z uporabo lamotrigina. Bolnikom, ki so prenehali prejemati zdravilo Lamictal zaradi izpuščaja, ki je bil posledica predhodnega zdravljenja z lamotriginom, tega zdravila ni priporočljivo ponovno uvesti, razen če možna korist nedvomno odtehta tveganje. Bolniku, pri katerem se je zaradi zdravljenja z lamotriginom pojavil SJS, TEN ali DRESS, se nikoli ne sme uvesti ponovne terapije z lamotriginom.

Izpuščaj je opisan tudi kot del DRESS, ki je znan tudi kot preobčutljivostni sindrom. To stanje spremljajo različni sistemski simptomi, vključno z zvišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, edemom obraza, nepravilnostmi krvi, jeter, ledvic in aseptičnim meningitisom (glejte poglavje 4.8). Sindrom 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. 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 z zdravljenjem z zdravilom Lamictal 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 prejemati 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 limfohistiocitoza (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 serumske 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 ti 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 tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za lamotrigin.

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 zdravilom Lamictal. Zato je treba bolnike, ki dobivajo zdravilo Lamictal 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 samomorilne misli ali poskuse 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, pride v poštev sprememba 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.

Vpliv zdravil, ki vsebujejo estrogen, vključno s hormonskimi kontraceptivi, 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 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 (ti. "teden brez tablet") 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 drugimi terapijami, ki vsebujejo estrogen (kot na primer 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 bolnicah, ki sočasno prejemajo hormonske pripravke in lamotrigin, ni mogoče izključiti zmanjšane učinkovitosti kontraceptiva. Zato morate bolnicam naročiti, naj takoj sporočijo spremembe v menstrualnem ciklusu, npr. vmesne krvavitve.

Dihidrofolat-reduktaza

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

Odpoved ledvic

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

Bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki vsebujejo lamotrigin

Bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki vsebujejo lamotrigin, zdravila Lamictal ne smejo prejeti brez posveta z zdravnikom.

EKG tipa Brugada in druge motnje srčnega ritma in prevodnosti

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

Na podlagi ugotovitev *in vitro* bi lahko lamotrigin v terapevtsko pomembnih koncentracijah potencialno upočasnil ventrikularno prevodnost (razširil QRS) in sprožil proaritmijo pri bolnikih s srčno boleznijo. Lamotrigin 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, lamotrigin 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 lamotrigin pri teh bolnikih klinično upravičen, je treba razmisliti o posvetovanju s kardiologom pred uvedbo lamotrigina.

Pomožne snovi

Lamictal tablete (25 mg, 50 mg, 100 mg in 200 mg tablete) vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Lamictal tablete in Lamictal žvečljive/disperzibilne tablete vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

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 uporabe zdravila Lamictal povzroči ponovitev napadov ("rebound" efekt). Odmerek zdravila Lamictal 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 epileptičnih napadov, vključno z epileptičnim statusom, ki lahko povzročijo rabdomiolizo, disfunkcijo različnih organov in diseminirano intravaskularno koagulacijo, včasih s smrtnim izidom. Podobni primeri so se pojavili med uporabo lamotrigina.

Kaže se lahko tudi klinično pomembno poslabšanje pogostnosti napadov, namesto izboljšanja. Pri bolnikih z več kot eno vrsto napadov morate opaženo korist nadzora ene vrste napadov pretehtati v primerjavi z opaženim 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 jasen.

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

Previdnostni ukrepi pri bipolarni motnji

Otroci in mladostniki do 18. leta

Pri otrocih in mladostnikih s hudo depresivno motnjo in drugimi psihiatričnimi motnjami je zdravljenje z antidepresivi povezano z večjim tveganjem za samomorilne misli in samomorilno vedenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi 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, poleg tega za ženske, ki jemljejo hormonske kontraceptive, glejte tudi poglavje 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 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 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 prejemali lamotrigin v kombinaciji z okskarbazepinom. Toda v prospektivni študiji zdravih odraslih prostovoljcev, ki so jemali 200 mg lamotrigina in 1200 mg okskarbazepina, okskarbazepin ni spremenil presnove lamotrigina, lamotrigin pa ni spremenil presnove okskarbazepina. Zato je 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 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 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 %. 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 zviševanje odmerka lamotrigina, večinoma pa je po začetku ali prenehanju jemanja hormonskih kontraceptivov treba zvišati ali znižati vzdrževalni odmerek lamotrigina (glejte poglavje 4.2).

Vpliv lamotrigina na farmakokinetiko hormonskih kontraceptivov

V študiji 16 prostovoljk, odmerek 300 mg lamotrigina v stanju dinamičnega ravnovesja ni vplival na farmakokinetiko etinilestradiola v 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 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).

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 %. Za bolnike, ki sočasno prejemajo zdravljenje z atazanavirjem/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; IC₅₀ za lamotigin je 53,8 µM. 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 pri bolnikih, ki sočasno prejemajo takšna zdravila, je 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 pretehtati zdravljenje 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. 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 nosečnosti izpostavljene monoterapiji z lamotiginom (več kot 8700), 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 Lamictal 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, 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

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 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, izpuščaj in zmanjšano pridobivanje telesne teže.

Plodnost

Poskusi na živalih niso pokazali, 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 Lamictal, z zdravnikom posvetovati glede specifičnih vprašanj glede upravljanja vozil in epilepsije.

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 dvojen vid. Zato morajo bolniki ugotoviti, kako zdravljenje z zdravilom Lamictal 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 klasifikaciji: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$); ni znano (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 , psevdolinfom	pogostnost ni znana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostni sindrom ²	zelo redki
	hipogamaglobulinemija	pogostnost ni znana
Psihiatrične motnje	agresivnost, razdražljivost	pogosti
	zmedenost, halucinacije, tiki (motorični in/ali vokalni tiki)	zelo redki
	nočne more	pogostnost ni znana
Bolezni živčevja	glavobol ^{†§}	zelo pogosti
	zaspanost ^{†§} , 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 ^{§ †§}	zelo pogosti
	alopecija, fotosenzitivnostna reakcija	občasni
	multiformni eritem, Stevens–Johnsonov sindrom [§]	redki
	toksična epidermalna nekroliza	zelo redki
	z zdravilom povzročeni kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ²	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	pogostnost ni znana

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 z zdravilom povzročenim kožnim izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)/preobčutljivostnim sindromom (glejte poglavje 4.4 in Bolezni imunskega sistema).

² O izpuščaju so poročali tudi kot o delu tega sindroma, znanega tudi kot DRESS. To stanje spremljajo različne kombinacije sistemskih simptomov, vključno z zvišano 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 Lamictal 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 horeoatetoze 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 Lamictal izgine (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili resni, potencialno smrtno nevarni izpuščaji, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom) ter z zdravilom povzročeni kožni izpuščaj 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:

- visokimi začetnimi odmerki lamotrigina in prekoračenjem priporočenega zviševanja 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, osteoporozi 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 razširitev 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 kardiotoksičnosti, ki se ne odziva dovolj na natrijev bikarbonat, lahko pride v poštev uporaba intravenskega zdravljenja z lipidi. Izkušen 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 (nevrotransmitterja, ki ima ključno vlogo pri nastanku epileptičnih napadov). Ti učinki verjetno pripomorejo k antikonvulzivnemu delovanju lamotrigina.

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

Farmakodinamični učinki

V testih za oceno učinkov zdravil na osrednje živčevje se učinki 240 mg odmerkov lamotrigina pri zdravih prostovoljcih niso razlikovali od učinkov placeba, odmerka 1000 mg fenitoina 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 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 odvodov. 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 to Intervention for a Mood Episode) TIME, 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 presegla 0,41 µg/ml, kar je pričakovana koncentracija pri odraslih ob tem času. Nekaterim bolnikom je bilo treba odmerek na koncu 2. tedna zmanjšati do 90 %. 38 bolnikov, ki so se odzvali (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 (≥ 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 ter dekletih in fantih (v starosti od 10 do 17 let), ki so imeli diagnozo bipolarnе motnje I ter so med zdravljenjem z lamotriginom v kombinaciji s sočasnimi antipsihotiki ali drugimi zdravili za stabilizacijo razpoloženja dosegli remisijo ali izboljšanje bipolarnе epizode. Rezultat primarne analize učinkovitosti (čas do pojava bipolarnega dogodka - time to occurrence of a bipolar event; TOBE) 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 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 na 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 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 težo 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 težo od 3 do 16 kg, je bil očistek manjši kot pri starejših otrocih z enako telesno težo, ob uporabi podobnih peroralnih odmerkov na kilogram telesne teže kot pri otrocih, starejših od 2 let. 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 težo pod 10 kg verjetneje višje vrednosti C_{max} .

Starejši

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 med mlajšo in starejšo skupino 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, zviševanje odmerkov in vzdrževalne odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Ob vnosu lamotrigina pri podganah v poznejši dobi gestacije in v zgodnjem postnatalnem obdobju je bila opažena zvišana fetalna in tudi postnatalna umrljivost. Te učinke so opazili pri odmerkih, 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 zapoznalo balanoprepucijsko separacijo in prehodnost nožnice ter zmanjšano postnatalno pridobivanje telesne teže pri živalih F1.

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

V človeških embrionalnih ledvičnih celicah je lamotrigin povzročil od odmerka odvisno inhibicijo terminalnega toka hERG kanalov. IC50 je bila približno devetkrat nad največjo terapevtsko prosto koncentracijo. Lamotrigin ni 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

25-, 50-, 100- in 200 mg tablete:

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
povidon K30,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
rumeni železov oksid (E172),
magnezijev stearat.

5-, 25-, 50-, 100- in 200 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

kalcijev karbonat,
malo substituirana hidroksipropilceluloza,
aluminijev magnezijev silikat,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
povidon K30,
natrijev saharinat,
magnezijev stearat,
aroma črnega ribeza.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot

25-, 50-, 100- in 200 mg tablete, 5-, 25-, 50-, 100- in 200 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

3 leta.

Plastenka

5 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

25 mg tablete:

Pretisni omot iz PVC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/aluminijske folije.

Pakiranja s 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 ali 100 tabletami.

Pretisni omot iz PVC/aluminijske folije.

Začetno pakiranje z 21 ali 42 tabletami.

50 mg tablete:

Pretisni omot iz PVC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja s 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ali 100 tabletami.

Pretisni omot iz PVC/aluminijske folije.

Začetno pakiranje z 42 tabletami.

100 mg tablete:

Pretisni omot iz PVC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja z 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tabletami.

200 mg tablete:

Pretisni omot iz PVC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja z 28, 30, 42, 56 ali 100 tabletami.

5 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije.

Pakiranja z 10, 14, 28, 30, 42, 50 ali 56 žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami.

5 mg žvečljive/disperzibilne tablete:

Plastenka iz HDPE materiala z za otroke varno/zaščitno zaporko.

Pakiranja s 14, 28, 30, 42, 56 ali 60 žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami.

25 mg žvečljive/disperzibilne tablete:
Pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja z 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 ali 60 žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami.

50 mg žvečljive/disperzibilne tablete:
Pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja z 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ali 200 žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami.

100 mg žvečljive/disperzibilne tablete:
Pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja z 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ali 200 žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami.

200 mg žvečljive/disperzibilne tablete:
Pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije ali za otroke varen pretisni omot iz PVC/PVdC/aluminijske folije/papirja.

Pakiranja z 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ali 200 žvečljivimi/disperzibilnimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

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

H/96/00871/057-086, 093-122 tablete
H/96/03089/001-109 žvečljive/disperzibilne tablete

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.04.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 30.06.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.06.2025