

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lamotrix 25 mg comprimate  
Lamotrix 50 mg comprimate  
Lamotrix 100 mg comprimate  
Lamotrix 200 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Lamotrix 25 mg conține lamotigină 25 mg.  
Fiecare comprimat de Lamotrix 50 mg conține lamotigină 50 mg.  
Fiecare comprimat de Lamotrix 100 mg conține lamotigină 100 mg.  
Fiecare comprimat de Lamotrix 200 mg conține lamotigină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de Lamotrix 25 mg conține lactoză monohidrat 24,7 mg (echivalent cu 23,47 mg lactoză)

Fiecare comprimat de Lamotrix 50 mg conține lactoză monohidrat 50 mg (echivalent cu 49,4 mg lactoză)

Fiecare comprimat de Lamotrix 100 mg conține lactoză monohidrat 98,8 mg (echivalent cu 93,86 mg lactoză)

Fiecare comprimat de Lamotrix 200 mg conține lactoză monohidrat 197,6 mg (echivalent cu 187,73 mg lactoză)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Lamotrix 25 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare crem deschis, marcate cu "MC" pe una din fețe, cu diametrul de 6 mm.

Lamotrix 50 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare crem deschis, prevăzute cu un șanț median pe una din fețe (cu rol de divizare în două doze egale), cu diametrul de 8 mm.

Lamotrix 100 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare crem deschis, prevăzute cu un șanț median pe una din fețe (cu rol de divizare în două doze egale), cu diametrul de 9,5 mm.

#### Lamotrix 200 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare crem deschis, prevăzute cu un șanț median pe una din fețe (cu rol de divizare în două doze egale), cu diametrul de 12,7 mm.

Comprimatele se pot divide în două părți egale, cu excepția celor de 25 mg care nu sunt prevăzute cu șanț median.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Epilepsie

##### Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

-Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice.

-Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Lamotrix este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă intenție în sindromul Lennox-Gastaut.

##### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

-Tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

-Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice.

#### Boala bipolară

##### Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Prevenirea episoadelor depresive la pacienții cu boală bipolară de tip I care prezintă predominant episoade depresive (vezi pct. 5.1).

Lamotrix nu este indicat pentru tratamentul acut al episoadelor maniacale sau depresive.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Epilepsie

##### Doze

Pentru a se atinge doza de întreținere, greutatea în situația pacienților pediatrici trebuie monitorizată, iar doza trebuie restabilită pe măsură ce apar modificări ale greutății.

Dacă doza calculată de lamotrigină (de exemplu pentru tratamentul copiilor cu epilepsie sau al pacienților cu insuficiență hepatică) nu este echivalentă cu un număr de comprimate întregi, doza care trebuie administrată va fi egală cu numărul cel mai mic de comprimate întregi.

##### Monoterapie

##### Adulți

Doza inițială de lamotrigină în monoterapie este de 25 mg pe zi, într-o singură priză, timp de 2 săptămâni, urmată de 50 mg pe zi, într-o singură priză, timp de 2 săptămâni. Ulterior, doza trebuie crescută cu maximum 50-100 mg la intervale de 1 - 2 săptămâni până la obținerea răspunsului optim. Doza uzuală de întreținere este de 100-200 mg pe zi, într-o singură priză sau fracționat, în 2 prize. La unii pacienți este necesară administrarea a 500 mg pe zi pentru obținerea răspunsului dorit.

Tabelul 1: Creșterea recomandată a dozei de lamotrigină pentru adulți în monoterapie

Săptămâna 1+2 25 mg (o dată pe zi)	Săptămâna 3+4 50 mg (o dată pe zi)	Doza de întreținere 100-200 mg (o dată pe zi sau în doze divizate) pentru menținere doza poate fi crescută cu 50-100 mg la fiecare 1-2 săptămâni.
--	--	---

Nu trebuie depășită doza inițială și creșterea ulterioară a dozei datorită riscului erupțiilor cutanate (vezi pct. 4.4.).

#### Populație pediatrică

- Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

Lamotrigina nu se va administra în monoterapie copiilor cu vârsta sub 12 ani datorită lipsei datelor de eficacitate și siguranță.

#### *Terapie adjuvantă în tratamentul cu alte medicamente antiepileptice*

##### Adulți

*Pacienții cărora li se administrează valproat, cu sau fără alte antiepileptice*

Doza inițială este de 25 mg la intervale de 2 zile timp de 2 săptămâni, urmată de 25 mg pe zi în priză unică timp de 2 săptămâni. Ulterior, doza trebuie crescută cu maximum 25-50 mg la intervale de 1 - 2 săptămâni până la obținerea răspunsului optim. Doza uzuală de întreținere este de 100-200 mg pe zi într-o singură priză sau fracționat, în 2 prize.

*Pacienții cărora li se administrează alte antiepileptice sau alte substanțe active care induc metabolizarea lamotriginei, cu sau fără antiepileptice, cu excepția valproatului*

Doza inițială este de 50 mg pe zi într-o singură priză, timp de 2 săptămâni, apoi 100 mg pe zi, fracționat în 2 prize timp de 2 săptămâni. Ulterior, doza trebuie crescută cu maximum 100 mg la intervale de 1 - 2 săptămâni până la obținerea răspunsului optim. Doza uzuală de întreținere este de 200-400 mg pe zi, administrată fracționat, în 2 prize. La unii pacienți este necesară administrarea a 700 mg pe zi pentru obținerea răspunsului dorit.

*Tabelul 2 Creșterea recomandată a dozelor de lamotrigină pentru tratamentul adjuvant al epilepsiei la adulți*

<i>Regimul terapeutic</i>	<i>Săptămâna 1 + 2</i>	<i>Săptămâna 3 + 4</i>	<i>Doza de întreținere</i>
Tratament adjuvant cu valproat cu sau fără alte medicamente antiepileptice	12,5 mg (25 mg la intervale de 2 zile)	25 mg pe zi (într-o singură priză)	100-200 mg pe zi (într-o singură priză sau fracționat în 2 prize); pentru a atinge doza de întreținere, doza zilnică trebuie crescută cu maximum 25-50 mg la intervale de 1-2 săptămâni
Tratament adjuvant al terapiei cu antiepileptice inductoare enzimatic*, cu sau fără alte medicamente antiepileptice (fără valproat)	50 mg pe zi (într-o singură priză)	100 mg pe zi (fracționat, în 2 prize)	200-400 mg pe zi (fracționat, în 2 prize); pentru a atinge doza de întreținere, doza zilnică trebuie crescută cu maximum 100 mg la intervale de 1-2 săptămâni
*de exemplu: fenitoină, carbamazepină, fenobarbital și primidonă			

La pacienții aflați sub tratament cu medicamente antiepileptice la care nu se cunoaște interacțiunea farmacocinetică cu lamotrigina, trebuie utilizată metoda recomandată de creștere a dozelor pentru lamotrigina administrată în asociere cu valproat; ca urmare doza trebuie crescută până la obținerea răspunsului optim.

Nu trebuie depășită doza inițială și creșterea ulterioară a dozei datorită riscului erupțiilor cutanate (vezi pct. 4.4.).

#### Populație pediatrică

- Copii cu vârsta de 13 ani și peste ca la adulți
- Copii cu vârsta între 2 și 12 ani

#### *Pacienții cărora li se administrează valproat, cu sau fără alte antiepileptice*

La pacienții care iau valproat cu / fara alt medicament antiepileptic doza inițială de lamotrigină este de 0,15 mg / kg greutate corporală / zi, administrat o dată pe zi timp de două săptămâni, urmată de 0,3 mg / kg / zi, administrat o dată pe zi, timp de două săptămâni. După aceea, doza trebuie crescută cu un maxim de 0,3 mg / kg la fiecare 1-2 săptămâni, până când se obține răspunsul optim. Doza uzuală de întreținere pentru a obține un răspuns optim este de 1 - 5 mg / kg / zi, administrată o dată pe zi sau în două doze divizate. *Pacienții cărora li se administrează alte antiepileptice sau alte substanțe active care induc metabolizarea lamotriginei, cu sau fără antiepileptice, cu excepția valproatului*

Doza inițială de lamotrigină este de 0,6 mg / kg greutate corporală / zi, administrat în două doze divizate timp de două săptămâni, urmată de 1,2 mg / kg / zi, timp de două săptămâni. După aceea, doza trebuie crescută cu un maxim de 1,2 mg / kg la fiecare 1-2 săptămâni, până când se obține răspunsul optim. Doza uzuală de întreținere pentru a obține un răspuns optim este de 5-15 mg / kg / zi, administrat în două prize.

În cazul în care pacienții primesc medicamente antiepileptice și interacțiunile farmacocinetice cu lamotrigina nu sunt cunoscute, escaladarea dozei ar trebui să fie cel recomandat de lamotrigină în asociere cu valproat. Apoi, doza trebuie să fie creșterea până se obține un răspuns optim.

*Tabelul 2 Creșterea recomandată a dozelor de lamotrigină pentru tratamentul adjuvant al epilepsiei la copii cu vârsta între 2 și 12 ani*

<i>Regimul terapeutic</i>	<i>Săptămâna 1 + 2</i>	<i>Săptămâna 3 + 4</i>	<i>Doza de întreținere</i>
Tratament adjuvant cu valproat cu sau fără alte medicamente antiepileptice	0,15 mg/kg (o dată pe zi)	0,3 mg/kg și zi (o dată pe zi)	1 – 5 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice) Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 0,3 mg/kg la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim, cu o doză de întreținere maximă de 200 mg/zi
Tratament adjuvant al terapiei cu antiepileptice inductoare enzimatic*, cu sau fără alte medicamente antiepileptice (fără valproat)	0,6 mg/kg și zi (în doză prize zilnice)	1,2 mg/kg și zi (în doză prize zilnice)	5 – 15 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice) Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 1,2 mg/kg la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim, cu o doză de întreținere maximă de 400 mg/zi
*de exemplu: fenitoină, carbamazepină, fenobarbital și primidonă			

La pacienții aflați sub tratament cu medicamente antiepileptice la care nu se cunoaște interacțiunea farmacocinetică cu lamotrigina, trebuie utilizată metoda recomandată de creștere a dozelor pentru

lamotrigina administrată în asociere cu valproat; ca urmare doza trebuie crescută până la obținerea răspunsului optim.

Nu trebuie depășită doza inițială și creșterea ulterioară a dozei datorită riscului erupțiilor cutanate (vezi pct. 4.4.).

Este posibil ca la pacienții în vârstă de 2-6 ani să fi nevoie de o doză de întreținere la limita superioară a intervalului recomandat.

#### Copii cu vârsta sub 2 ani

Există date limitate referitoare la eficacitatea și siguranța lamotriginei administrată ca tratament adjuvant în crizele convulsive parțiale la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei față de schema recomandată. Farmacocinetica lamotriginei la acest grup de vârstă nu diferă semnificativ față de populația de adulți non-vârstnici (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiența hepatică

Inițial, dozele de creștere și întreținere trebuie să fie reduse cu aproximativ 50% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh grad B) și cu 75% la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh grad C). Dozele de creștere și întreținere trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic (vezi pct. 5.2).

#### Femei care utilizează contraceptive hormonale

Utilizarea combinației etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) determină creșterea clearance-ului lamotriginei de aproximativ două ori, ducând la scăderea concentrațiilor de lamotigină. După creșterea dozelor, pot fi necesare doze de întreținere mai mari de lamotigină (de până la două ori mai mari) pentru atingerea răspunsului terapeutic maxim. În timpul săptămânii în care nu se administrează contraceptivul oral activ, a fost observată o creștere de două ori a concentrațiilor de lamotigină. Nu poate fi exclusă apariția de evenimente adverse legate de doză. De aceea, trebuie luată în considerare utilizarea ca terapie de primă linie metode contraceptive fără săptămâna de tratament inactiv, (de exemplu contraceptive hormonale cu administrare continuă sau metode nehormonale; vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Începerea tratamentului contraceptiv hormonal la pacientele la care se administrează deja doze de întreținere de lamotigină și care NU iau inductori ai glucuronogăirii lamotriginei*

În majoritatea cazurilor doza de întreținere de lamotigină va trebui crescută de până la două ori (vezi pct. 4.4 și 4.5). Se recomandă ca de la momentul inițierii tratamentului contraceptiv hormonal, doza de lamotigină să fie crescută cu 50 – 100 mg/zi în fiecare săptămână, în funcție de răspunsul clinic individual. Creșterile dozei nu trebuie să depășească această rată, cu excepția cazului în care răspunsul clinic permite creșteri mai mari.

Poate fi luată în considerare măsurarea concentrațiilor serice de lamotigină înainte și după începerea administrării de contraceptive hormonale, pentru confirmarea menținerii concentrațiilor inițiale de lamotigină. La nevoie, doza trebuie ajustată. La femeile care iau contraceptive hormonale care includ o săptămână de tratament inactiv („săptămâna fără contraceptiv oral activ”), monitorizarea concentrațiilor serice de lamotigină trebuie efectuată în timpul săptămânii a 3-a de tratament activ, adică între zilele 15 și 21 ale ciclului contraceptiv. De aceea, trebuie luată în considerare utilizarea de metode contraceptive fără săptămână de tratament inactiv, ca terapie de primă linie (de exemplu contraceptive hormonale cu administrare continuă sau metode nehormonale; vezi pct. 4.4. și 4.5).

#### *Întreruperea administrării contraceptivelor hormonale la pacientele care iau deja doze de întreținere de lamotigină și care NU iau inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei*

În majoritatea cazurilor, doza de întreținere de lamotigină va trebui scăzută cu până la 50% (vezi pct. 4.4 și 4.5). Se recomandă scăderea treptată a dozei zilnice de lamotigină cu 50-100 mg în fiecare săptămână (cu o rată care să nu depășească 25% din doza totală zilnică pe săptămână) pe o perioadă de 3 săptămâni, cu excepția cazului în care răspunsul clinic indică altfel. Poate fi luată în considerare măsurarea concentrațiilor serice de lamotigină înainte și după întreruperea administrării contraceptivelor hormonale, pentru confirmarea menținerii concentrațiilor inițiale de lamotigină. În

cazul femeilor care doresc să înceteze administrarea de contraceptive hormonale cu o săptămână de tratament inactiv („săptămâna fără contraceptiv oral activ”), monitorizarea concentrațiilor serice de lamotrigină trebuie efectuată în timpul săptămânii a 3-a de tratament activ, adică între zilele 15 și 21 ale ciclului contraceptiv. Probele pentru evaluarea concentrațiilor de lamotrigină după oprirea definitivă a contraceptivului oral nu trebuie recoltate în prima săptămână după întreruperea administrării.

*Începerea tratamentului cu lamotrigină la pacientele care iau deja contraceptive hormonale*  
Creșterea dozei trebuie să respecte schemele recomandate în mod normal descrise în tabele.

*Începerea și oprirea administrării contraceptivelor hormonale la pacientele care iau deja doze de întreținere de lamotrigină și care IAU inductori ai glucuroconjugării lamotriginei*  
Poate să nu fie necesară ajustarea dozei de întreținere recomandate de lamotrigină.

### **Tulburare bipolară**

Creșterea recomandată a dozelor și dozele de întreținere recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste sunt prezentate în tabelele de mai jos. Stabilirea treptată a dozei presupune creșterea dozei de lamotrigină pe o perioadă de șase săptămâni până la doza de întreținere care asigură stabilizarea clinică (Tabelul 3), după care, alte medicamente psihotrope și/sau medicamente antiepileptice pot fi întrerupte, dacă este indicat clinic (Tabelul 4). Ajustările dozei după adăugarea altor medicamente psihotrope și/sau antiepileptice sunt de asemenea furnizate mai jos (Tabelul 5). Deoarece există riscul de apariție a erupțiilor cutanate, doza inițială și creșterea ulterioară a dozei nu pot fi depășite (vezi pct. 4.4)

*Tabelul 3: Adulții cu vârsta de 18 ani și peste – creșterea recomandată a dozei până la doza de de întreținere zilnică totală care asigură stabilizarea clinică în tratamentul bolii bipolare*

Schemă terapeutică	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5	Doza țintă de stabilizare (Săptămâna 6)*
<b>Monoterapie cu lamotrigină SAU tratament adjuvant FĂRĂ valproat și FĂRĂ inductori ai glucuroconjugării lamotriginei (vezi pct. 4.5):</b>				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în asocire cu alte medicamente care nu inhibă și nu induc semnificativ glucuroconjugarea lamotriginei	25 mg/ zi (o dată pe zi)	50 mg/zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	100 mg/zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	200 mg/zi – doza țintă uzuală pentru răspunsul optim (o dată pe zi sau în două prize zilnice) Dozele utilizate în studiile clinice s-au situat în intervalul 100-400 mg/zi
<b>Tratament adjuvant în asociere CU valproat (inhibitor al glucuroconjugării lamotriginei – vezi pct. 4.5):</b>				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul asocierii cu valproat indiferent de medicația concomitentă	12,5 mg/ zi (administrată ca 25 mg o dată la două zile)	25 mg/ zi (o dată pe zi)	50 mg/zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	100 mg/zi – doza țintă uzuală pentru răspunsul optim (o dată pe zi sau în două prize zilnice). În funcție de răspunsul clinic poate fi folosită doza maximă de 200 mg/zi.
<b>Tratament adjuvant FĂRĂ valproat ȘI în asociere CU inductori ai glucuroconjugării lamotriginei (vezi pct. 4.5):</b>				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în absența valproatului, dar în asociere cu:	50 mg/ zi (o dată pe zi)	100 mg/ zi (în 2 prize zilnice)	200 mg/ zi (în 2 prize zilnice)	300 mg/zi în săptămâna 6, cu creșterea până la doza țintă uzuală de 400 mg/zi în săptămâna 7, pentru obținerea răspunsului optim,

fenitoină carbamazepină fenobarbital primidonă rifampicină lopinavir/ritonavir				dacă este necesar (în 2 prize zilnice)
La pacienții care iau medicamente la care nu este cunoscută în prezent interacțiunea farmacocinetică cu lamotrigina vezi pct. 4.5), trebuie utilizată schema de creștere a dozelor recomandată pentru administrarea lamotriginei în asociere cu valproat.				

\* Doza țintă de stabilizare se va modifica în funcție de răspunsul clinic.

Tabelul 4: Adulți cu vârsta de 18 ani și peste – doza de întreținere zilnică totală care asigură stabilizarea clinică după întreruperea medicației concomitente în tratamentul bolii bipolare

După atingerea dozei de întreținere zilnice totale de stabilizare, administrarea altor medicamente poate fi efectuată după cum este prezentat mai jos.

Schemă terapeutică	Doza actuală de stabilizare lamotrigină (dinaintea întreruperii)	de	Săptămâna 1 (începând cu întreruperea)	Săptămâna 2	Începând din săptămâna 3 *
<b>Întreruperea tratamentului cu valproat</b> (inhibitor al glucuronoconjugării lamotriginei – vezi pct. 4.5), în funcție de doza inițială de lamotrigină:					
Când se întrerupe administrarea de valproat, se dublează doza de stabilizare, fără ca creșterea să depășească 100 mg/săptămână	100 mg/zi		200 mg/zi Menținerea acestei doze	Menținerea acestei doze (200 mg/zi) (în două prize zilnice)	
	200 mg/zi		300 mg/zi	400 mg/zi	Menținerea acestei doze (400 mg/zi)
<b>Întreruperea tratamentului cu inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei</b> (vezi pct. 4.5), în funcție de doza inițială de lamotrigină:					
Această schemă terapeutică trebuie utilizată când se întrerupe administrarea de: fenitoină carbamazepină fenobarbital primidonă rifampicină lopinavir/ritonavir	400 mg/zi		400 mg/zi	300 mg/zi	200 mg/zi
	300 mg/zi		300 mg/zi	225 mg/zi	150 mg/zi
	200 mg/zi		200 mg/zi	150 mg/zi	100 mg/zi
<b>Întreruperea tratamentului cu medicamente care NU inhibă sau NU induc semnificativ glucuronoconjugarea lamotriginei</b> (vezi pct. 4.5):					
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul întreruperii altor medicamente care nu inhibă și nu induc semnificativ glucuronoconjugarea lamotriginei	Menținerea dozei țintă obținute în urma creșterii dozei (200 mg/zi; în două prize zilnice) (intervalul de doze 100-400 mg/zi)				
La pacienții care iau medicamente la care nu este cunoscută în prezent interacțiunea farmacocinetică					

cu lamotrigină (vezi pct. 4.5), trebuie utilizat schema terapeutică recomandată pentru administrarea de lamotrigină în asociere cu valproat.

\*Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 400 mg/zi

*Tabelul 5: Adulții cu vârsta de 18 ani și peste – ajustarea dozei zilnice de lamotrigină după adăugarea altor medicamente pentru tratamentul bolii bipolare*

Nu există experiență clinică în ceea ce privește ajustarea dozei zilnice de lamotrigină după adăugarea altor medicamente. Cu toate acestea, pe baza studiilor de interacțiune cu alte medicamente, pot fi făcute următoarele recomandări:

Schemă terapeutică	Doza actuală de stabilizare de lamotrigină (dinaintea adăugării)	Săptămâna 1 (începând cu adăugarea)	Săptămâna 2	Începând din săptămâna 3
<b>Adăugarea de valproat</b> (inhibitor al glucuroconjugării lamotriginei – vezi pct. 4.5), în funcție de doza inițială de lamotrigină:				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată când se adaugă valproat indiferent de medicația concomitentă	200 mg/zi	100 mg/zi	Menținerea acestei doze (100 mg/zi)	
	300 mg/zi	150 mg/zi	Menținerea acestei doze (150 mg/zi)	
	400 mg/zi	200 mg/zi	Menținerea acestei doze (200 mg/zi)	
<b>Adăugarea de inductori ai glucuroconjugării la pacienți care NU iau valproat</b> (vezi pct. 4.5), în funcție de doza inițială de lamotrigină:				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată la adăugarea următoarelor: fenitoină carbamazepină fenobarbital primidonă rifampicină lopinavir/ritonavir	200 mg/zi	200 mg/zi	300 mg/zi	400 mg/zi
	150 mg/zi	150 mg/zi	225 mg/zi	300 mg/zi
	100 mg/zi	100 mg/zi	150 mg/zi	200 mg/zi
<b>Adăugarea medicamentelor care NU inhibă și NU induce semnificativ glucuroconjugarea lamotriginei</b> (vezi pct. 4.5):				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul adăugării altor medicamente care nu inhibă și nu induce semnificativ glucuroconjugarea lamotriginei	Menținerea dozei țintă obținute în urma creșterii dozei (200 mg/zi; intervalul de doze 100-400 mg/zi)			
La pacienții care iau medicamente la care nu este cunoscută în prezent interacțiunea farmacocinetică cu lamotrigină (vezi pct. 4.5), trebuie utilizată schema terapeutică recomandată pentru administrarea de lamotrigină în asociere cu valproat.				

*Întreruperea administrării de Lamotrix la pacienții cu boala bipolară*



În studii clinice, nu s-a observat creșterea incidenței, severității sau tipului de reacții adverse după întreruperea bruscă a lamotriginei comparativ cu placebo. De aceea, pacienții pot întrerupe administrarea de Lamotrix fără o reducere treptată a dozei.

#### *Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

Lamotrix nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.4).

#### Recomandări generale privind administrarea de Lamotrix la categorii speciale de pacienți

##### *Femei care utilizează contraceptive hormonale*

Utilizarea combinației etinilestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) determină creșterea clearance-ului lamotriginei de aproximativ două ori, ducând la scăderea concentrațiilor de lamotigină. După creșterea dozelor, pot fi necesare doze de întreținere mai mari de lamotigină (de până la două ori mai mari) pentru atingerea răspunsului terapeutic maxim. În timpul săptămânii în care nu se administrează contraceptivul oral activ, a fost observată o creștere de două ori a concentrațiilor de lamotigină. Nu poate fi exclusă apariția de evenimente adverse legate de doză. De aceea, trebuie luată în considerare utilizarea ca terapie de primă linie metode contraceptive fără săptămâna de tratament inactiv, (de exemplu contraceptive hormonale cu administrare continuă sau metode nehormonale; vezi pct. 4.4 și 4.5).

##### *Începerea tratamentului contraceptiv hormonal la pacientele la care se administrează deja doze de întreținere de lamotigină și care NU iau inductori ai glucuronogăării lamotriginei*

În majoritatea cazurilor doza de întreținere de lamotigină va trebui crescută de până la două ori (vezi pct. 4.4 și 4.5). Se recomandă ca de la momentul inițierii tratamentului contraceptiv hormonal, doza de lamotigină să fie crescută cu 50 – 100 mg/zi în fiecare săptămână, în funcție de răspunsul clinic individual. Creșterile dozei nu trebuie să depășească această rată, cu excepția cazului în care răspunsul clinic permite creșteri mai mari.

Poate fi luată în considerare măsurarea concentrațiilor serice de lamotigină înainte și după începerea administrării de contraceptive hormonale, pentru confirmarea menținerii concentrațiilor inițiale de lamotigină. La nevoie, doza trebuie ajustată. La femeile care iau contraceptive hormonale care includ o săptămână de tratament inactiv („săptămâna fără contraceptiv oral activ”), monitorizarea concentrațiilor serice de lamotigină trebuie efectuată în timpul săptămânii a 3-a de tratament activ, adică între zilele 15 și 21 ale ciclului contraceptiv. De aceea, trebuie luată în considerare utilizarea de metode contraceptive fără săptămână de tratament inactiv, ca terapie de primă linie (de exemplu contraceptive hormonale cu administrare continuă sau metode nehormonale; vezi pct. 4.4. și 4.5).

##### *Întreruperea administrării contraceptivelor hormonale la pacientele care iau deja doze de întreținere de lamotigină și care NU iau inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei*

În majoritatea cazurilor, doza de întreținere de lamotigină va trebui scăzută cu până la 50% (vezi pct. 4.4 și 4.5). Se recomandă scăderea treptată a dozei zilnice de lamotigină cu 50-100 mg în fiecare săptămână (cu o rată care să nu depășească 25% din doza totală zilnică pe săptămână) pe o perioadă de 3 săptămâni, cu excepția cazului în care răspunsul clinic indică altfel. Poate fi luată în considerare măsurarea concentrațiilor serice de lamotigină înainte și după întreruperea administrării contraceptivelor hormonale, pentru confirmarea menținerii concentrațiilor inițiale de lamotigină. În cazul femeilor care doresc să înceteze administrarea de contraceptive hormonale cu o săptămână de tratament inactiv („săptămâna fără contraceptiv oral activ”), monitorizarea concentrațiilor serice de lamotigină trebuie efectuată în timpul săptămânii a 3-a de tratament activ, adică între zilele 15 și 21 ale ciclului contraceptiv. Probele pentru evaluarea concentrațiilor de lamotigină după oprirea definitivă a contraceptivului oral nu trebuie recoltate în prima săptămână după întreruperea administrării.

##### *Începerea tratamentului cu lamotigină la pacientele care iau deja contraceptive hormonale*

Creșterea dozei trebuie să respecte schemele recomandate în mod normal descrise în tabele.

*Începerea și oprirea administrării contraceptivelor hormonale la pacientele care iau deja doze de întreținere de lamotrigină și care IAU inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei*  
Poate să nu fie necesară ajustarea dozei de întreținere recomandate de lamotrigină.

#### Vârstnici (peste 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei față de schema recomandată. Farmacocinetica lamotriginei la acest grup de vârstă nu diferă semnificativ față de populația de adulți non-vârstnici (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiența renală

Este necesară precauție în cazul administrării Lamotrix la pacienții cu insuficiență renală. Pentru pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, dozele inițiale de lamotrigină trebuie să țină cont de medicația concomitentă a pacienților; la pacienții cu insuficiență renală semnificativă pot fi eficiente doze de întreținere scăzute (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Insuficiența hepatică

Inițial, dozele de creștere și întreținere trebuie să fie reduse cu aproximativ 50% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh grad B) și cu 75% la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh grad C). Dozele de creștere și întreținere trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic (vezi pct. 5.2).

#### Mod de administrare

Comprimatele de Lamotrix trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Modificări ECG tipice pentru sindromul Brugada

La pacienții tratați cu lamotrigină au fost raportate modificări aritmogene de segment ST-T și traseu ECG tipic pentru sindromul Brugada. Utilizarea lamotriginei trebuie atent evaluată la pacienții cu sindrom Brugada.

#### Limfocitopenie hemofagocitară (HLH)

HLH a fost raportată la pacienții tratați cu lamotrigină (vezi pct. 4.8). HLH se caracterizează prin semne și simptome precum febră, erupție cutanată tranzitorie, simptome neurologice, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, citopenii, concentrații serice mari de feritină, hipertrigliceridemie și valori anormale ale testelor de funcție hepatică și coagulare. Simptomele apar în general în decurs de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului, iar HLH poate pune viața în pericol.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele asociate cu HLH și trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă aceste simptome în timpul terapiei cu lamotrigină.

Pacienții la care apar aceste semne și simptome trebuie evaluați imediat, cu luarea în considerare a diagnosticului de HLH. Tratamentul cu lamotrigină trebuie imediat întrerupt, cu excepția cazului în care se poate stabili o etiologie alternativă.

#### Erupție cutanată

Au existat raportări de reacții adverse cutanate, care au apărut în general în primele opt săptămâni după inițierea tratamentului cu lamotrigină. Majoritatea erupțiilor cutanate sunt ușoare și auto-limitante, însă au fost raportate de asemenea erupții cutanate grave care au necesitat spitalizare și întreruperea administrării de lamotrigină. Acestea au inclus reacții cutanate care pot pune în pericol viața, precum sindromul Stevens- Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și erupția cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (vezi pct. 4.8).

Toți pacienții (adulți și copii) la care apare o erupție cutanată trebuie să fie evaluați prompt și trebuie întreruptă imediat administrarea de Lamotrix, cu excepția cazului în care erupția cutanată nu prezintă legătură clară cu tratamentul cu lamotrigină. Se recomandă să nu se reînceapă administrarea de Lamotrix la pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate asociate cu tratamentul anterior cu lamotrigină, decât dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile. Dacă pacientul a dezvoltat NET, SSJ sau DRESS cu utilizarea de lamotrigină, tratamentul cu lamotrigină nu trebuie reluat, la acest pacient în niciun moment.

Pentru adulți și copii de 13 ani și peste, incidența de erupții cutanate grave este de 1 la 1000, acest risc pare a fi mai mare la copii mai mici de 12 ani (1 în 300 la 1 din 100).

La copii, manifestarea inițială a unei erupții cutanate poate fi confundată cu o infecție, medicii trebuie să ia în considerare posibilitatea unei reacții la tratamentul cu lamotrigină la copiii la care apar simptome de erupție cutanate și febră în timpul primelor 2 luni de tratament.

În plus, riscul global de erupție cutanată pare să se asocieze strâns cu:

- doze inițiale mari de lamotrigină și depășirea dozelor recomandate de creștere a tratamentului cu lamotrigină (vezi pct. 4.2)
- utilizarea concomitentă de valproat (vezi pct. 4.2).

Este necesară de asemenea precauție în cazul tratării pacienților cu antecedente de alergii sau erupție cutanată la alte medicamente antiepileptice, deoarece frecvența erupțiilor cutanate non-grave după tratamentul cu lamotrigină a fost de aproximativ trei ori mai mare la acești pacienți comparativ cu cei fără astfel de antecedente.

De asemenea, erupția cutanată a fost raportată ca parte a sindromului de hipersensibilitate asociat cu un tablou variabil de simptome sistemice, incluzând febră, limfadenopatie, edem facial și tulburări hematologice și hepatice. Sindromul prezintă un spectru larg de severitate clinică și, rareori, poate conduce la coagulare intravasculară diseminată (CID) și la insuficiență multiorganică. Este important de reținut că manifestările precoce de hipersensibilitate (de exemplu febră, limfadenopatie) pot apărea chiar dacă erupția cutanată nu este evidentă. Pacienții trebuie avertizați să solicite consult medical imediat dacă apar astfel de semne și simptome. Dacă apar astfel de semne și simptome, pacientul trebuie consultat imediat, iar tratamentul cu lamotrigină trebuie întrerupt dacă nu se poate stabili o etiologie alternativă.

#### Întreruperea administrării lamotriginei

Întreruperea bruscă a administrării lamotriginei poate provoca reapariția crizelor. În afară de cazul în care rațiuni de siguranță (de exemplu erupție cutanată) impun o întrerupere bruscă, doza de lamotrigină se va reduce gradat, de-a lungul unei perioade de 2 săptămâni.

Trebuie luate în considerare posibilele interacțiuni farmacocinetice în cazul unei modificări a tratamentului (de exemplu introducerea sau oprirea altor antiepileptice). Lamotrigina poate crește numărul crizelor la unii pacienți.

#### Agravarea clinică și riscul suicidar

Au fost raportate ideeație și comportament suicidar (tendință suicidară) la pacienții tratați cu MAE pentru diferite indicații. O meta-analiză a studiilor clinice controlate placebo cu MAE (incluzând lamotrigina) a arătat un risc crescut de comportament suicidar. Pentru MAE pentru care nu sunt disponibile asemenea date, o asociere similară cu evenimente legate de suicid nu poate fi exclusă. De aceea, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de tendință suicidară în timpul tratamentului cu Lamotrix. Pacienții (și îngrijitorii pacienților) trebuie sfătuiți să solicite sfatul medicului dacă apar semne de tendință suicidară.

În cazurile în care, fie sunt administrate concomitent alte medicamente antiepileptice sau sunt retrase pentru a realiza monoterapie cu lamotrigină este important să se ia în considerare efectele respective ar putea avea asupra farmacocineticii lamotriginei.

La pacienții cu tulburare bipolară, agravarea simptomelor depresive și/sau apariția tendinței suicidare poate apărea, fie că iau medicamente pentru tulburarea bipolară, incluzând Lamotrix, fie că nu. Prin urmare, pacienții la care se administrează Lamotrix pentru tulburare bipolară trebuie monitorizați cu atenție pentru agravarea clinică (inclusiv apariția de simptome noi) și tendința suicidară, în special la începutul tratamentului sau la momentul modificării dozei. Unii pacienți, cum ar fi cei cu antecedente de comportament și ideeație suicidară, adulții tineri și pacienții care prezintă un grad semnificativ de ideeație suicidară înainte de începerea tratamentului pot să prezinte un risc mai mare de gânduri suicidare și tentative de suicid și trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

Când lamotrigina a fost folosită ca o terapie adjuvantă, au fost rareori, decese urmare a bolilor rapid progresive, ca stare de rău epileptic, rabdomioliză, disfuncții multiorganice și coagulare intravasculară diseminată (CID). Contribuția lamotriginei la aceste evenimente nu a fost stabilită.

#### Dihydrofolat reductaza

Lamotrigina are un efect inhibitor ușor asupra dihidrofolat reductazei, și astfel există o posibilitate de interferență cu metabolizarea folatului în timpul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.6). Cu toate acestea, în timpul administrării pe termen lung la om, lamotrigina nu a produs modificări semnificative ale concentrației de hemoglobină, ale volumului eritrocitar mediu sau ale concentrațiilor serice sau eritrocitare de folat la pacienți tratați până la 1 an sau asupra concentrațiilor eritrocitare de folat la pacienți tratați până la 5 ani.

#### Insuficiența renală

În studiile cu doză unică la subiecții cu insuficiență renală în stadiu terminal, concentrațiile plasmatice de lamotigină nu au fost modificate semnificativ. Cu toate acestea, este de așteptat acumularea metabolitului glucuronoconjugat; de aceea este necesară precauție în ceea ce privește tratarea pacienților cu insuficiență renală.

#### Insuficiență hepatică

Principala cale de eliminare este metabolizarea hepatică. În baza datelor farmacocinetice la subiecții cu insuficiență hepatică, se recomandă ajustarea dozei în funcție de severitate.

#### Contraceptive hormonale

##### *Efectele contraceptivelor hormonale asupra eficacității lamotriginei*

Utilizarea unei combinații de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) determină creșterea clearanceului lamotriginei de aproximativ două ori, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice de lamotigină (vezi pct. 4.5). O scădere a concentrațiilor plasmatice de lamotigină a fost asociată cu pierderea controlului terapeutic al convulsiilor. După creșterea treptată a dozelor, în majoritatea cazurilor pot fi necesare doze de întreținere mai mari de lamotigină (de până la două ori mai mari) pentru atingerea răspunsului terapeutic maxim. La oprirea administrării contraceptivelor hormonale, clearance-ul lamotriginei se poate reduce la jumătate. Creșterea concentrațiilor de lamotigină poate fi asociată cu evenimente adverse dependente de doză. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția acestui fenomen.

La femeile care nu iau deja un inductor al glucuronoconjugării lamotriginei și care iau un contraceptiv hormonal care presupune o săptămână de tratament inactiv (de exemplu "săptămână fără contraceptiv oral activ"), va apărea creșterea temporară a concentrațiilor de lamotigină în săptămâna cu tratament inactiv (vezi pct. 4.2). Variațiile concentrațiilor de lamotigină pot fi asociate cu reacții adverse. De aceea, trebuie luată în considerare utilizarea metodelor de contracepție fără săptămână de tratament inactiv, ca terapie de primă linie (de exemplu contraceptive hormonale cu administrare continuă sau metode ne hormonale).

Interacțiunile dintre alte contraceptive orale sau TSH nu au fost studiate, totuși acestea pot influența similar parametrii farmacocinetici ai lamotriginei.

##### *Efectele lamotriginei asupra eficacității contraceptivelor hormonale*

Un studiu de interacțiune la 16 voluntari sănătoși a demonstrat că atunci când lamotrigina s-a administrat împreună cu un contraceptiv hormonal (combinație de etinilestradiol/levonorgestrel), a existat o creștere modestă a clearance-ului levonorgestrelului și creșteri ale concentrațiilor serice de FSH și LH (vezi pct. 4.5).

Nu se cunoaște impactul acestor modificări asupra activității ovulatorii ovariene. Cu toate acestea nu poate fi exclusă posibilitatea ca aceste modificări să reducă eficacitatea contraceptivului la unele paciente care iau preparate hormonale împreună cu lamotrigină. De aceea, pacientele trebuie instruite să raporteze prompt apariția modificărilor legate de ciclul menstrual, cum sunt sângerările intermenstruale.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii de interacțiune doar la adulți.

UDP-glucuronil transferazele au fost identificate ca enzimele responsabile pentru metabolizarea lamotriginei. Nu există dovezi că lamotrigina ar provoca inducția sau inhibarea clinic semnificativă a enzimelor oxidative hepatice care metabolizează medicamente și este improbabilă apariția de interacțiuni între lamotrigină și medicamente metabolizate de enzimele citocromului P450. Lamotrigina își poate induce propria metabolizare, dar efectul este modest și este improbabil să apară consecințe clinice semnificative.

*Tablelul : Efectele altor medicamente asupra glucuroconjugării lamotriginei*

<b>Medicamente care inhibă semnificativ glucuroconjugarea lamotriginei</b>	<b>Medicamente care induc Semnificativ glucuroconjugare lamotriginei</b>	<b>Medicamente care nu inhibă și nu induc semnificativ glucuroconjugare lamotriginei</b>
Valproat	Fenitoină	Oxcarbazepină
	Carbamazepină	Felbamat
	Fenobarbital	Gabapentină
	Primidonă	Levetiracetam
	Rifampicină	Pregabalin
	Lopinavir/ritonavir	Topiramat
	Combinăția etinilestradiol/levonorgestrel*	Zonisamidă
		Litiu
		Bupropion
		Olanzapină

\* Alte contraceptive orale și tratamente de substituție hormonală nu au fost studiate, însă ele pot influența în mod similar parametrii farmacocinetici ai lamotriginei (vezi pct. 4.2. și 4.4).

#### Interacțiuni care implică medicamente antiepileptice

Valproatul, care inhibă glucuroconjugarea lamotriginei, scade metabolizarea lamotriginei și determină creșterea timpului de înjumătățire plasmatică al lamotriginei de aproape două ori.

La pacienții care urmează concomitent tratament cu valproat, trebuie utilizat regimul terapeutic adecvat (vezi pct. 4.2).

Anumite MAE (cum ar fi fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și primidona) care induc enzimele hepatice care metabolizează medicamente induc glucuronoconjugarea lamotriginei și cresc metabolizarea lamotriginei. La pacienții care urmează tratament concomitent cu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau primidonă, trebuie utilizată schema terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu carbamazepină, după introducerea lamotriginei s-au raportat evenimente ce țin de sistemul nervos central inclusiv amețeli, ataxie, diplopie, vedere încețoșată și greață. Aceste evenimente în general dispar când se reduce doza de carbamazepină. Un efect similar a fost întâlnit într-un studiu cu lamotrigină și oxcarbazepină la voluntari adulți sănătoși, dar nu a fost investigată reducerea dozei.

Există în literatură raportări de scădere a concentrației de lamotrigină când aceasta a fost administrată în asocieri cu oxcarbamazepina. Totuși, într-un studiu prospectiv la voluntari adulți sănătoși, care a utilizat doze de 200 mg de lamotrigină și 1200 mg de oxcarbazepină, oxcarbazepina nu a modificat metabolizarea lamotriginei și lamotrigina nu a modificat metabolizarea oxcarbazepinei. Prin urmare, la pacienții care urmează terapie concomitentă cu oxcarbamazepină, trebuie utilizată schema de tratament pentru terapia adjuvantă a lamotriginei fără valproat și fără inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu la voluntari adulți sănătoși, administrarea concomitentă de felbamat (1200 mg de două ori pe zi) împreună cu lamotrigină (100 mg de două ori pe zi timp de 10 zile) a părut să nu aibă efecte clinic semnificative asupra farmacocineticii lamotriginei.

Pe baza unei analize retrospective a concentrațiilor plasmatice la pacienții la care s-a administrat lamotrigină atât cu cât și fără gabapentină, gabapentina nu a părut să modifice clearance-ul aparent al lamotriginei.

Interacțiunile potențiale dintre levetiracetam și lamotrigină au fost evaluate prin monitorizarea concentrațiilor serice ale ambelor medicamente în timpul studiilor clinice controlate placebo. Aceste date indică faptul că lamotrigina nu influențează farmacocinetica levetiracetamului și levetiracetamul nu influențează farmacocinetica lamotriginei.

Concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru nu au fost influențate de administrarea concomitentă de pregabalin (200 mg de 3 ori pe zi). Nu există interacțiuni farmacocinetice între lamotrigină și pregabalin.

Topiramatul nu a dus la nicio modificare a concentrațiilor plasmatice de lamotrigină. Administrarea de lamotrigină a dus la o creștere cu 15% a concentrațiilor de topiramat.

Într-un studiu la pacienți cu epilepsie, administrarea concomitentă de zonisamidă (200 – 400 mg/zi) cu lamotrigină (150 – 500 mg/zi) timp de 35 de zile nu a avut efect semnificativ asupra farmacocineticii lamotriginei.

Deși au fost raportate modificări ale concentrațiilor plasmatice ale altor antiepileptice, studiile controlate nu au adus dovezi că lamotrigina influențează concentrațiile plasmatice ale antiepilepticelor administrate concomitent. Dovezile din studiile *in vitro* indică faptul că lamotrigina nu deplasează alte antiepileptice de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice.

#### Interacțiuni cu alte medicamente psihoactive

Farmacocinetica litiului după administrarea a 2 g de gluconat de litiu anhidru de două ori pe zi timp de șase zile la 20 de subiecți sănătoși nu a fost modificată de administrarea concomitentă a 100 mg/zi de lamotrigină.

Dozele orale repetate de bupropionă nu au avut efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii unei doze unice de lamotrigină la 12 subiecți și s-a înregistrat doar o creștere ușoară a ASC a lamotriginei glucuroconjugate.

Într-un studiu la voluntari adulți sănătoși, 15 mg de olanzapină au redus ASC și C<sub>max</sub> ale lamotriginei în medie cu 24% și, respectiv, 20%. Nu este de așteptat ca un efect cu această amplitudine să aibă semnificație clinică. 200mg de lamotrigină nu au influențat farmacocinetica olanzapinei.

La 14 voluntari adulți sănătoși, doze orale repetate de 400 mg lamotrigină pe zi nu au avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii unei doze unice de 2 mg de risperidonă. După administrarea concomitentă de 2 mg de risperidonă cu lamotrigină, 12 din cei 14 voluntari au raportat somnolență comparativ cu 1 din 20 în cazul administrării doar a risperidonei și cu niciunul când s-a administrat doar lamotrigină.

Experimentele *in vitro* au indicat faptul că formarea metabolitului principal, 2-N-glucuroconjugat, a fost inhibată minim de co-incubația cu amitriptilină, bupropion, clonazepam, haloperidol sau lorazepam. Aceste experimente sugerează de asemenea faptul că metabolizarea lamotriginei este improbabil să fie inhibată de clozapină, fluoxetină, fenelzină, risperidonă, sertralină sau trazodonă. În plus, un studiu al metabolizării bufuralolului care a utilizat preparate cu microzomi hepatici umani a sugerat faptul că lamotrigina nu a scăzut clearance-ul medicamentelor metabolizate predominant de către CYP2D6.

#### Interacțiuni care implică contraceptive hormonale

##### *Efectul contraceptivelor hormonale asupra farmacocineticii lamotriginei*

Într-un studiu la 16 voluntari de sex feminin, administrarea de 30 μg de etinilestradiol/150 μg de levonorgestrel într-un contraceptiv oral combinat a provocat o creștere de aproximativ două ori a clearanceului lamotriginei administrate oral, ducând la o reducere medie de 52% a ASC a lamotriginei și de 39 % a C<sub>max</sub> de lamotrigină. Concentrațiile serice de lamotrigină au crescut în timpul săptămânii cu tratament inactiv (săptămâna “fără contraceptiv oral activ”), cu concentrații înainte de administrarea dozei la finalulsăptămânii de tratament inactiv, mai mari, în medie, de aproximativ 2 ori decât în timpul administrării concomitente (vezi pct. 4.4). Nu sunt necesare ajustări ale schemei de creștere a dozei recomandate doar pentru că se utilizează contraceptive hormonale, dar în majoritatea cazurilor doza de întreținere de lamotrigină va trebui crescută sau scăzută când se începe sau se întrerupe administrarea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.2).

##### *Efectul lamotriginei asupra farmacocineticii contraceptivelor hormonale*

Într-un studiu la 16 voluntari de sex feminin, o doză de 300 mg lamotrigină la starea de echilibru nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii componentei etinilestradiol dintr-un contraceptiv oral combinat. S-a observat o creștere modestă a clearance-ului componentei levonorgestrel, ducând la o reducere în medie cu 19 % a ASC și respectiv de 12% a C<sub>max</sub>, a levonorgestrelului. Măsurarea concentrațiilor serice de FSH, LH și estradiol în timpul studiului a evidențiat o oarecare reducere a supresiei activității hormonale ovariene la anumite femei, deși măsurarea concentrației serice de progesteron a indicat faptul că nu există dovadă hormonală a ovulației la niciunul dintre cei 16 subiecți de sex feminin. Influența creșterii modeste a clearance-ului levonorgestrelului și modificărilor concentrațiilor serice de FSH și LH asupra activității ovulatorii ovariene este necunoscută (vezi pct. 4.4). Efectele dozelor de lamotrigină altele decât cea de 300 mg/zi nu au fost studiate și nu au fost efectuate studii cu alte preparate conținând hormoni feminini.

#### Interacțiuni implicând alte medicamente

Într-un studiu la 10 voluntari de sex masculin, rifampicina a determinat creșterea clearance-ului lamotriginei și scăderea timpului de înjumătățire plasmatică al lamotriginei ca urmare a inducției enzimelor hepatice responsabile de glucuronoconjugare. La pacienții tratați concomitent cu rifampicină, trebuie utilizată schema terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu la voluntari sănătoși, lopinavir/ritonavir a redus aproximativ la jumătate concentrațiile plasmatiche de lamotrigină, probabil prin inducția glucuronoconjugării. La pacienții care urmează tratament concomitent cu lopinavir/ritonavir, trebuie utilizată schema terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

##### *Riscul legat de medicamentele antiepileptice în general*

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Necesitatea tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie analizată când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la reapariția crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt.

Riscul de apariție a malformațiilor congenitale este crescut de 2-3 ori la descendenții mamelor tratate cu medicamente antiepileptice comparativ cu incidența estimată în populația generală de aproximativ 3%. Cele mai frecvente defecte congenitale raportate sunt labioschizis, malformații cardiovasculare și defecte de tub neural. Tratamentul cu mai multe antiepileptice este asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia și de aceea, de câte ori este posibil, trebuie utilizată monoterapia.

##### *Risc legat de lamotrigină*

Studii epidemiologice care au inclus în total aproximativ 2000 de femei expuse la monoterapia cu lamotrigină în timpul sarcinii nu pot exclude un risc crescut de malformații congenitale. Un registru a raportat o incidență crescută a fantelor faciale. Alte seturi de date nu au confirmat acest rezultat. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Dacă este considerată necesară terapia cu Lamotrix în timpul sarcinii, este recomandată cea mai mică doză terapeutică posibilă.

Lamotrigina are un ușor efect inhibitor asupra dihidrofolat reductazei și de aceea ar putea să ducă teoretic la un risc crescut de afectare embrio-fetală prin reducerea concentrațiilor de acid folic (vezi pct. 4.4). Poate fi luată în considerare suplimentarea cu acid folic la momentul planificării unei sarcini și în primele luni de sarcină.

Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot influența concentrațiile de lamotrigină și/sau efectul terapeutic. Au existat raportări de scădere a concentrațiilor de lamotrigină în timpul sarcinii cu risc potențial de scădere a controlului crizelor convulsive. După naștere concentrațiile de lamotrigină pot crește rapid cu risc de apariție a evenimentelor adverse dependente de doză. De aceea concentrațiile serice de lamotrigină trebuie monitorizate înainte, în timpul sarcinii și la scurt timp după naștere. Dacă este necesar, doza trebuie adaptată pentru menținerea concentrației serice de lamotrigină la același nivel de dinainte de sarcină, sau adaptată în funcție de răspunsul clinic. În plus, reacțiile adverse dependente de doză trebuie monitorizate după naștere.

##### Alăptarea

Datele indică faptul că lamotrigina trece în laptele matern. La unii sugari alăptați la sân concentrațiile serice de lamotrigină au atins nivelele la care pot apărea efecte farmacologice.



Beneficiile potențiale ale alăptării trebuie cântărite în raport cu riscul potențial de apariție a reacțiilor adverse la copil. Dacă o femeie decide să alăpteze în timpul tratamentului cu lamotrigină, copilul trebuie monitorizat pentru identificarea reacțiilor adverse, cum ar fi sedarea, erupția cutanată tranzitorie și deficitul de creștere ponderală.

#### Fertilitatea

Experimentele la animale nu au evidențiat afectarea fertilității de către lamotrigină (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

În studiile clinice cu lamotrigină, au fost raportate reacții adverse neurologice precum amețelile și diplopia. De aceea, pacienții trebuie să observe cum îi afectează tratamentul cu Lamotrix înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pentru clasificarea reacțiilor adverse s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ( $>1/10$ ), frecvente ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), rare ( $>1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10.000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Rezumatul profilului de siguranță: monoterapie cu lamotrigină poate provoca dureri de cap, oboseală, erupții cutanate, greață, amețeli, somnolență și insomnie.

#### Tulburări hematologice și limfatice

Au fost raportate anomaliile hematologice se pot asocia sau nu cu sindromul de hipersensibilitate.

Foarte rare neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie, pancitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză, limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH).

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: sindrom de hipersensibilitate (incluzând simptome precum febra, limfadenopatia, edemul facial, anomaliile sanguine și hepatice, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență multiorganică).

Cu frecvență necunoscută: hipogamaglobulinemie.

S-a raportat de asemenea erupția cutanată ca parte a unui sindrom de hipersensibilitate asociat cu un tablou variabil de simptome sistemice incluzând febră, limfadenopatie, edem facial și anomalii sanguine și hepatice. Sindromul prezintă un spectru larg de severitate clinică și poate, rareori, să ducă la coagulare intravasculară diseminată și la insuficiență multiorganică. Este important de remarcat faptul că manifestările inițiale de hipersensibilitate (de exemplu febră, limfadenopatie) pot fi prezente chiar dacă erupția nu este evidentă. Dacă astfel se semne și simptome sunt prezente, pacientul trebuie evaluat imediat, iar administrarea de Lamotrix întreruptă dacă nu poate fi stabilită o altă etiologie.

#### Tulburări psihice

Frecvente: agresivitate, iritabilitate

Foarte rare: confuzie, halucinații, ticuri.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee.

Frecvente: somnolență, amețeli, tremor, insomnie.

Mai puțin frecvente: ataxie.

Rare: nistagmus

Foarte rare: agitație, dezechilibru, tulburări motorii, agravarea bolii Parkinson, efecte extrapiramidale, coreoatetoză, creșterea frecvenței convulsiilor.

Au existat raportări că lamotrigina poate agrava simptomele parkinsoniene la pacienții cu boală Parkinson preexistentă și raportări izolate de efecte extrapiramidale și coreoatetoză la pacienții fără această boală subiacentă.

### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: diplopie, vedere încețoșată.

Rare: conjunctivită.

### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, diaree.

### Tulburări hepato-biliare

Foarte rare: insuficiență hepatică, disfuncție hepatică, creșterea valorilor testelor funcționale hepatice.

Disfuncția hepatică apare de obicei în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate, dar au fost raportate și cazuri izolate fără semne evidente de hipersensibilitate.

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: erupție cutanată.

Exantemele cutanate au apărut la cel mult 10% dintre pacienții care utilizau lamotrigină și la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Exantemele cutanate au dus la întreruperea tratamentului cu lamotrigină la 2% dintre pacienți. Exantemele, obișnuit cu aspect maculo-papular, apar, în general, în primele 2 luni de la inițierea tratamentului și dispar după întreruperea administrării lamotrigine

Rare: sindrom Stevens–Johnson

Foarte rare: reacții cutanate grave necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: erupția cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

Deși majoritatea pacienților se recuperează la întreruperea tratamentului cu lamotrigină, unii pacienți prezintă cicatrici ireversibile și au existat cazuri rare asociate cu decesul (vezi pct. 4.4).

Incidența aproximativă a erupțiilor cutanate grave la adulți și copii cu vârsta de peste 12 ani este de 1 la 1000. Riscul este mai mare la copii sub vârsta de 12 ani (între 1 și 300 la 1 la 100). La copii, manifestarea inițială a unei erupții cutanate poate fi confundată cu o infecție, medicii trebuie să ia în considerare posibilitatea unei reacții la tratamentul cu lamotrigină la copiii la care apar simptome de erupție cutanate și febră în timpul primelor opt săptămâni de tratament.

Riscul global de erupție cutanată pare să se asocieze strâns cu:

- doze inițiale mari de lamotrigină și depășirea dozelor recomandate de creștere a tratamentului cu lamotrigină (vezi pct. 4.2)
- utilizarea concomitentă de valproat (vezi pct. 4.2).

Pacienții care dezvoltă erupții cutanate trebuie să întrerupă administrarea de lamotrigină. Nu este posibil să se prevadă în mod fiabil care erupții cutanate se va dovedi a pune viața în pericol, astfel administrarea de lamotrigină trebuie întreruptă la primul semn de erupție cutanată, cu excepția cazului în erupția nu este în mod clar legate de medicamente. (a se vedea secțiunea 4.4)

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: reacții asemănătoare lupusului.

La pacienții la care se administrează lamotrigină pe termen lung, au fost raportate cazuri de reducere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi. Nu a fost identificat mecanismul prin care lamotrigina afectează metabolismul la nivelul oaselor.

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

A fost raportată ingestia acută a unor doze de 10 - 20 de ori mai mari decât doza terapeutică maximă. Supradozajul a dus la apariția unor simptome ca nistagmus, ataxie, alterarea stării de conștiență și comă.

### Tratament

În cazul supradozajului, pacientul trebuie internat în spital și trebuie să i se administreze terapie de susținere adecvată. Dacă există indicație, trebuie efectuată terapia care urmărește scăderea absorbției (cărbune activat, laxative sau lavaj gastric).

Nu există experiență cu utilizarea hemodializei ca tratament în caz de supradozaj.

La șase voluntari cu insuficiență renală, 20% din cantitatea de lamotrigină a fost eliminată din organism în timpul unei sesiuni de hemodializă de 4 ore (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, codul ATC: N03AX09.

#### Mecanism de acțiune

Rezultatele studiilor farmacologice sugerează că lamotrigina este un blocant al canalelor de sodiu voltaj – dependente și dependente de utilizare. Inhibă descărcările repetitive susținute ale neuronilor și inhibă eliberarea de glutamat (neurotransmițătorul care are un rol cheie în generarea crizelor epileptice). Este posibil ca aceste efecte să contribuie la proprietățile anticonvulsivante ale lamotriginei.

În testele concepute să evalueze efectele medicamentelor asupra sistemului nervos central, rezultatele obținute prin utilizarea dozelor de 240 mg de lamotrigină administrate la voluntari sănătoși nu au diferit de placebo, în vreme ce atât fenitoina 1000 mg cât și diazepamul 10 mg au afectat semnificativ coordonarea vizuală motorie fină și mișcările oculare, au determinat creșterea balansului corporal și au produs efecte sedative subiective.

#### Efecte farmacodinamice

În testele concepute să evalueze efectele medicamentelor asupra sistemului nervos central, rezultatele obținute prin utilizarea dozelor de 240 mg de lamotrigină administrate la voluntari sănătoși nu au diferit de placebo, în vreme ce atât fenitoina 1000 mg cât și diazepamul 10 mg au afectat semnificativ coordonarea vizuală motorie fină și mișcările oculare, au determinat creșterea balansului corporal și au produs efecte sedative subiective.

Într-un alt studiu, doze orale unice de 600 mg de carbamazepină au alterat coordonarea vizuală motorie fină și mișcările oculare, în același timp crescând balansul corporal și frecvența cardiacă, în timp ce rezultatele cu lamotrigină în doze de 150 mg și 300 mg nu au diferit de placebo.

Eficacitatea și siguranța clinică la copii cu vârsta între 1 și 24 de luni

Eficacitatea și siguranța terapiei adjuvante în crizele convulsive parțiale la pacienții cu vârsta între 1 și 24 de luni a fost evaluată într-un mic studiu de întrerupere dublu orb, controlat placebo. Tratamentul a fost inițiat la 177 de subiecți, cu o schemă de creștere a dozei asemănătoare cu aceea pentru copii între 2 și 12 ani. Cea mai mică concentrație disponibilă este comprimatul de lamotrigină de 2 mg, prin urmare schema de dozare standard a fost adaptată în unele cazuri în timpul fazei de creștere (de exemplu, prin administrarea unui comprimat de 2 mg în zile alternative când doza calculată era mai mică de 2 mg). Concentrațiile plasmatice au fost măsurate la sfârșitul săptămânii 2 de creștere și doza ulterioară a fost fie redusă sau nu a fost crescută dacă concentrația a depășit 0,41 μg/mL, concentrația preconizată la adulți în această perioadă. La unii pacienți, la sfârșitul săptămânii 2 a fost necesară reducerea dozei până la 90%. Trezeci și opt din pacienții care au răspuns la tratament (scădere mai mare de 40% în frecvența crizelor convulsive) au fost repartizați aleatoriu fie în lotul placebo, fie la în lotul de continuarea tratamentului cu lamotrigină. Procentajul de subiecți cu tratament eșuat a fost de 84% (16/19 subiecți) în lotul placebo și 58% (11/19 subiecți) în lotul lamotrigină. Diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic: 26,3%, CI95% -2,6% <> 50,2%, p=0,07

Un total de 256 de subiecți cu vârsta între 1 și 24 de luni au fost expuși la lamotrigină cu doze în intervalul 1-15 mg/kg și zi timp de până la 72 de săptămâni. Profilul de siguranță al lamotriginei la copiii cu vârsta între 1 lună și 2 ani a fost asemănător cu cel al copiilor mai mari, exceptând faptul că agravarea semnificativă clinic a crizelor convulsive ( $\geq 50\%$ ) a fost raportată mai frecvent la copii sub 2 ani (26%) în comparație cu copii mai mari (14%).

#### Eficacitatea și siguranța clinică în sindromul Lennox-Gastaut

Nu există date referitoare la administrarea în monoterapie în crizele asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

#### Eficacitatea clinică în prevenirea episoadelor de afectare a dispoziției la pacienții cu boală bipolară

Eficacitatea lamotriginei în prevenirea episoadelor de afectare a dispoziției la pacienții cu boală bipolară a fost evaluată în două studii.

Studiul clinic SCAB2003 a fost un studiu multicentric, dublu orb, dublu placebo, controlat cu placebo și litium, randomizat, cu doză fixă, care a evaluat prevenirea pe termen lung a recăderilor și a recurențelor depresiei și/sau a maniei la pacienții cu boală bipolară de tip I care au prezentat recent sau în prezent un episod depresiv major. După stabilizare utilizând monoterapie cu lamotrigină sau terapie adjuvantă, pacienții au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele cinci loturi de tratament: lamotrigină (50, 200, 400 mg/zi), litium (concentrații serice de 0,8 – 1,1 mmol/l) sau placebo pentru maxim 76 de săptămâni (18 luni). Criteriul final principal de evaluare a fost “Durata de timp până la intervenția pentru un episod de afectare a dispoziției (Time to Intervention for a Mood Episode - TIME)”, iar intervențiile au constat în farmacoterapie adițională sau terapie electroconvulsivantă (TEC). Studiul clinic SCAB2006 a avut un concept similar cu studiul clinic SCAB2003, dar a diferit de acesta prin evaluarea unei doze flexibile de lamotrigină (100 până la 400 mg/zi) și prin includerea pacienților cu boală bipolară de tip I care au prezentat recent sau în prezent un episod maniacal. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: Rezumatul rezultatelor studiilor care investighează eficacitatea lamotriginei în prevenirea episoadelor de afectare a dispoziției la pacienții cu tulburare bipolară de tip I

<b>‘Proporția’ de pacienți fără evenimente psihotice în săptămâna 76</b>		
	<b>Studiu SCAB2003</b>	<b>Studiu SCAB2006</b>

Criteriu de includere	Boală bipolară de tip I			Boală bipolară de tip I		
	Episod depresiv major			Episod maniaco major		
Fără intervenții*	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valoarea p a testului Log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Fără depresie**	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valoarea p a testului Log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Fără manie**	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valoarea p a testului Log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

În analizele de confirmare a duratei de timp până la primul episod depresiv și a duratei de timp până la primul episod maniaco/hipomaniaco sau mixt, pacienții tratați cu lamotrigină au prezentat durate de timp mai lungi până la apariția primului episod depresiv comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, iar diferența între tratamente în ceea ce privește episoadele maniaco/hipomaniaco sau mixte nu a fost semnificativă statistic.

Eficacitatea lamotriginei în asociere cu medicamente stabilizatoare ale dispoziției nu a fost studiată corespunzător.

#### Studierea efectului lamotriginei asupra conducerii cardiace

Un studiu la adulți voluntari sănătoși a evaluat efectul dozelor repetate de lamotrigină (de până la 400 mg/zi) asupra conducerii cardiace, evaluată cu ECG în 12 derivații. Nu a existat un efect clinic semnificativ al lamotriginei asupra intervalului QT comparativ cu placebo.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Lamotrigina este absorbită rapid și complet din intestin fără metabolizare semnificativă la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ 2,5 ore după administrarea orală de lamotrigină. Durata până la atingerea concentrației maxime este ușor crescută în cazul administrării după mese, dar cantitatea absorbită nu este modificată. Există o mare variabilitate între indivizi în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru, dar la același individ concentrațiile înregistrează foarte rar variații.

### Distribuție

Legarea lamotriginei de proteinele plasmatică este de aproximativ 55%; este foarte puțin probabil ca deplasarea de pe proteinele plasmatică să ducă la apariția de fenomene toxice.

Volumul de distribuție este cuprins între 0,92 și 1,22 l/kg.

### Metabolizare

UDP-glucuronil transferazele au fost identificate ca enzimele responsabile pentru metabolizarea lamotriginei.

Lamotrigina își poate induce propria metabolizare, dar efectul este modest și dependent de doză. Cu toate acestea nu există dovezi că lamotrigina ar influența farmacocinetica altor medicamente antiepileptice și datele sugerează faptul că este improbabilă apariția de interacțiuni între lamotrigină și medicamente metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450.

### Eliminare

Clearance-ul plasmatic aparent la voluntarii sănătoși este aproximativ de 30 ml/min. Clearance-ul lamotriginei se realizează în principal prin metabolizare, urmată de eliminarea metaboliților glucuronoconjugăți în urină. Mai puțin de 10% se elimină nemodificată în urină. Doar aproximativ 2% din produșii derivați din lamotrigină se excretă în fecale. Clearance-ul și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent la subiecții sănătoși este estimat la aproximativ 33 de ore (interval 14 – 103 ore). Într-un studiu cu subiecți cu sindrom Gilbert, clearance-ul mediu aparent a fost redus cu aproximativ 32% comparativ cu subiecții normali de control, dar valorile sunt în limitele intervalului pentru populația generală.

Timpul de înjumătățire plasmatică al lamotriginei este influențat considerabil de tratamentul concomitent.

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este redus cu aproximativ 14 ore când este administrată concomitent cu inductori enzimatici cum ar fi carbamazepina sau fenitoina și este crescut cu aproximativ 70 de ore în medie, când este administrată concomitent doar cu valproat (vezi pct. 4.2)

### Liniaritate

Farmacocinetica lamotriginei este liniară până la 450 mg, cea mai mare doză unică testată.

### Grupe speciale de pacienți

#### Copii

Clearance-ul ajustat în funcție de greutatea corporală este mai mare la copii față de adulți, cele mai mari valori înregistrându-se la copii sub cinci ani. Timpul de înjumătățire plasmatică al lamotriginei este în general mai scurt la copii comparativ cu adulții, cu o valoare medie de aproximativ 7 ore în cazul administrării cu inductori enzimatici, cum ar fi carbamazepina și fenitoina, și crește la valori medii de 45 – 50 de ore în cazul administrării concomitente doar cu valproat (vezi pct. 4.2).

#### Copii cu vârsta între 2 și 26 de luni

În cazul a 143 pacienți copii cu vârsta între 2 și 26 de luni, cântărind între 3 și 16 kg, clearance-ul a fost redus în comparație cu copiii mai mari cu aceeași greutate corporală, primind doze orale per kg masă corporală similare cu copiii peste 2 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost estimat la 23 de ore la copii sub 26 de luni în terapie cu inductori enzimatici, 136 de ore când se administrează împreună cu valproatul și 38 de ore la subiecții tratați fără inductori/inhibitori enzimatici. Variabilitatea între indivizi pentru clearance-ul oral a fost crescută la grupul de pacienți pediatrici cu vârsta între 2 și 26 de luni (47%). Valorile concentrațiilor plasmatice prevăzute pentru copiii cu vârsta între 2 și 26 de luni s-au plasat în general în același interval ca și cele pentru copiii mai în vârstă, deși este mai probabil să fie observate valori mai ridicate de C<sub>max</sub> la unii copii cu o greutate corporală sub 10 kg.

#### Vârșnici

Rezultatele unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus pacienți cu epilepsie atât tineri, cât și vârșnici, înrolați în aceleași studii, au indicat că clearance-ul lamotriginei nu s-a modificat semnificativ clinic. După administrarea de doze unice, clearance-ul aparent a scăzut cu 12%, de la 35 ml/min la vârsta de 20 de ani la 31 ml/min la 70 de ani. După 48 de săptămâni de tratament, scăderea a fost de 10%, de la 41 la 37 ml/min între lotul cu tineri și cel cu vârșnici. În plus, a fost studiată

farmacocinetica lamotriginei la 12 subiecți vârstnici sănătoși, după administrarea unei doze unice de 150 mg. Clearance-ul mediu la vârstnici (0,39 ml/min și kg) se află în intervalul valorilor medii ale clearance-ului (între 0,31 și 0,65 ml/min și kg) obținut în nouă studii cu adulți care nu sunt vârstnici și la care s-au administrat doze unice de 30 până la 450 mg.

#### Insuficiența renală

Doisprezece voluntari cu insuficiență renală cronică și alte șase persoane hemodializate au primit fiecare o doză unică de 100 mg de lamotigină. Clearance-urile medii au fost de 0,42 ml/min și kg (insuficiența renală cronică), 0,33 ml/min și kg (între hemodialize) și 1,57 ml/min și kg (în timpul ședinței de hemodializă), comparativ cu 0,58 ml/min și kg la voluntarii sănătoși. Timpii de înjumătățire plasmatică medii au fost 42,9 ore (insuficiența renală cronică), 57,4 ore (între ședințele de hemodializă) și 13,0 ore (în timpul ședinței de hemodializă) comparativ cu 26,2 ore la voluntarii sănătoși. În medie, aproximativ 20% (interval = 5,6 – 35,1) din cantitatea de lamotigină prezentă în organism a fost eliminată într-o ședință de hemodializă de 4 ore. Pentru această populație de pacienți, dozele inițiale de lamotigină trebuie să fie stabilite în funcție de medicația concomitentă a pacientului; dozele de întreținere reduse pot fi eficiente pentru pacienții cu insuficiență semnificativă a funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Insuficiența hepatică

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică cu doze unice la 24 de pacienți cu diverse grade de insuficiență hepatică și 12 subiecți sănătoși, ca grup de control. Clearance-ul aparent median al lamotriginei a fost de 0,31; 0,24 și 0,10 ml/min și kg la pacienții cu insuficiență hepatică de grad A, B și respectiv C (clasificare Child-Pugh), comparative cu 0,34 ml/min și kg la subiecții de control sănătoși. În general, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă trebuie utilizate doze reduse în timpul creșterii dozelor și ca doze întreținere (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, și potențialul carcinogen. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării la rozătoare și iepuri, nu s-au observat efecte teratogene dar s-a observat scăderea greutateii fetale și întârzierea osificării scheletului, la nivele de expunere mai mici sau similare cu expunerea clinică estimată. Deoarece nu s-au putut testa la animale nivele mai mari de expunere ca urmare a severității toxicității materne, potențialul teratogen al lamotriginei nu a putut fi stabilit pentru expunere mai mare decât cea clinică.

La șobolani a fost înregistrată o creștere a mortalității fetale și postnatale, în cazul administrării lamotriginei mai târziu în cursul perioadei de gestație și în perioada post-natală precoce. Aceste efecte au fost observate la o expunere similară cu expunerea clinică.

La șobolani tineri, a fost observat un efect asupra învățării în cadrul testului labirintului Biel, o ușoară întârziere a separării balano-prepuțiale și permeabilității vaginale și o scădere a greutateii corporale postnatale la animalele F1 la expuneri de aproximativ două ori mai mari decât expunerile terapeutice la omul adult.

Experimentele la animale nu au evidențiat afectarea fertilității de către lamotigină. Lamotrigina a determinat scăderea concentrațiilor de acid folic la făt, la șobolani. Se presupune că deficitul de acid folic este asociat cu un risc crescut de malformații congenitale atât la animale, cât și la oameni.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat,  
Celuloză microcristalină,

Amidonglicolat de sodiu tip A,  
Oxid galben de fier (E 172),  
Povidonă,  
Stearat de magneziu.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MEDOCHEMIE LTD.  
1-10 Constantinoupoleos st., 3011 Limassol,  
Cipru

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11416/2019/01-04  
11417/2019/01-04  
11418/2019/01-04  
11419/2019/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .