

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lamictal 2 mg comprimate masticabile/dispersabile

Lamictal 5 mg comprimate masticabile/dispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lamictal comprimate masticabile/dispersabile

Fiecare comprimat masticabil/dispersabil de Lamictal 2 mg conține lamotrigină 2 mg.

Fiecare comprimat masticabil/dispersabil de Lamictal 5 mg conține lamotrigină 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil/dispersabil.

Comprimate masticabile/dispersabile de 2 mg:

Comprimate rotunde de 4,8 mm, de culoare albă sau aproape albă, cu aromă de coacăze negre, pe una din fețe cu margini teșite și marcate cu LTG deasupra numărului 2 iar cealaltă față marcată cu două elipse suprapuse în unghi drept. Comprimatele pot fi ușor marmorate.

Comprimate masticabile/dispersabile de 5 mg:

Comprimate biconvexe (cu axa mare de 8,0 mm și axa mică de 4,0 mm), alungite, de culoare albă sau aproape albă, cu aromă de coacăze negre, marcate cu "GS CL2" pe una dintre fețe și cu "5" pe cealaltă. Comprimatele pot fi ușor marmorate.

### 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. Lamictal 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.

### Tulburare bipolară

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

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

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Comprimatele masticabile/dispersabile pot fi mestecate, dispersate într-o cantitate mică de apă (cel puțin cât pentru a acoperi întregul comprimat) sau înghițite întregi cu puțină apă. Nu încercați să administrați cantități parțiale din comprimatele masticabile/dispersabile.

Dacă doza calculată de lamotigină (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.

### *Reluarea terapiei*

La pacienții care au întrerupt administrarea de Lamictal, indiferent de motiv, atunci când reîncep tratamentul cu Lamictal, medicul trebuie să evalueze necesitatea de a crește treptat doza până la cea de întreținere, deoarece riscul de erupție cutanată gravă este asociat cu doze inițiale mari și cu depășirea dozelor de lamotigină recomandate pentru creșterea dozei (vezi pct. 4.4). Cu cât este mai mare intervalul de timp de la doza anterioară, cu atât este necesară atenție sporită în privința creșterii dozelor până la cea de întreținere. Când intervalul de la întreruperea administrării de lamotigină depășește de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică (vezi pct. 5.2), doza de Lamictal trebuie în general crescută treptat până la doza de întreținere în conformitate cu schema corespunzătoare.

Se recomandă ca tratamentul cu Lamictal să nu fie reluat la pacienții care l-au întrerupt ca urmare a unei erupții cutanate asociate cu un tratament anterior cu lamotigină, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile.

### *Epilepsie*

Creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (Tabelul 1) și pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani (Tabelul 2) sunt prezentate mai jos. Doza inițială și creșterea ulterioară a dozei nu trebuie depășite deoarece există riscul de apariție a unei erupții cutanate (vezi pct. 4.4).

În cazul în care administrarea altor medicamente antiepileptice (MAE) este oprită sau când sunt asociate alte MAE/medicamente la schemele terapeutice care conțin lamotigină, trebuie avut în vedere efectul pe care acest lucru îl poate avea asupra farmacocineticii lamotiginăi (vezi pct 4.5).

Tabelul 1: Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste – schema terapeutică recomandată în epilepsie

Schema terapeutică	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Doza de întreținere uzuală
<b>Monoterapie:</b>	25 mg/zi (o dată pe zi)	50 mg/zi (o dată pe zi)	100 – 200 mg/zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)  Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 50 - 100 mg la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim  La unii pacienți a fost necesară o doză de 500 mg/zi pentru obținerea răspunsului dorit
<b>Terapie adjuvantă în asociere CU valproat (inhibitor al glucuronoconjugării 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)	100 – 200 mg/zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)  Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 25 – 50 mg la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim
<b>Terapie adjuvantă FĂRĂ valproat și în asociere CU inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei (vezi pct. 4.5):</b>			
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în absența valproatului, dar în asociere cu:  fenitoină carbamazepină fenobarbital primidonă rifampicină lopinavir/ritonavir	50 mg/zi (o dată pe zi)	100 mg/zi (în 2 prize zilnice)	200 – 400 mg/zi (în două prize zilnice)  Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 100 mg la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim  La unii pacienți a fost necesară o doză de 700 mg/zi pentru obținerea răspunsului dorit
<b>Terapie adjuvantă FĂRĂ valproat și FĂRĂ inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei ( vezi pct. 4.5):</b>			
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul asocierii cu alte medicamente care nu inhibă și nu induc semnificativ glucuronoconjugarea lamotriginei	25 mg/zi (o dată pe zi)	50 mg/zi (o dată pe zi)	100 – 200 mg/zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)  Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 50 - 100 mg la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim
La pacienții care iau medicamente la care nu este cunoscută în prezent interacțiunea farmacocinetică cu lamotrigina (vezi pct. 4.5), trebuie utilizat regimul terapeutic pentru administrarea de lamotrigină în asociere cu valproat.			

*Tabelul 2: Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani – schema terapeutică recomandată în epilepsie (doza zilnică totală în mg/kg și zi)\*\**

Schema terapeutică	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Doza de întreținere uzuală
<b>Monoterapia în crizele convulsive sub formă de absențe tipice:</b>	0,3 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	0,6 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	1 – 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 0,6 mg/kg/zi la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim, cu o doză de întreținere maximă de 200 mg/zi
<b>Terapie adjuvantă în asociere CU valproat (inhibitor al glucuronoconjugării lamotriginei – vezi pct. 4.5):</b>			
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul asocierii cu valproat indiferent de medicația concomitentă	0,15 mg/kg și zi* (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/zi la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim, cu o doză de întreținere maximă de 200 mg/zi
<b>Terapie adjuvantă FĂRĂ valproat și în asociere CU inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei (vezi pct. 4.5):</b>			
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în absența valproatului, dar în asociere cu:  fenitoină carbamazepină fenobarbital primidonă rifampicină lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg și zi (în două prize zilnice)	1,2 mg/kg și zi (în două 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/zi la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim, cu o doză de întreținere maximă de 400 mg/zi
<b>Terapie adjuvantă FĂRĂ valproat și FĂRĂ inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei (vezi pct. 4.5):</b>			
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul asocierii cu alte medicamente care nu inhibă și nu induc semnificativ glucuronoconjugarea lamotriginei	0,3 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	0,6 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)	1 – 10 mg/kg și zi (o dată pe zi sau în două prize zilnice)  Pentru atingerea dozei de întreținere, dozele pot fi crescute cu maxim 0,6 mg/kg/zi la fiecare una până la două săptămâni până la obținerea răspunsului optim, cu o doză de întreținere maximă de 200 mg/zi
La pacienții care iau medicamente la care nu este cunoscută în prezent interacțiunea farmacocinetică cu lamotrigina (vezi pct. 4.5), trebuie utilizat regimul terapeutic recomandat pentru administrarea de lamotigină în asociere cu valproat.			

\* (în cazul în care doza de 2 mg comprimate reprezintă cea mai mică concentrație disponibilă pe piață)  
NOTĂ: - Dacă doza zilnică calculată la pacienții care iau valproat este de 1 mg sau mai mare, dar mai mică de 2 mg, atunci Lamictal 2 mg comprimate masticabile/dispersabile poate fi luat o dată la 2 zile în primele 2 săptămâni. Dacă doza zilnică calculată la pacienții care iau valproat este mai mică de 1 mg, atunci nu trebuie administrat Lamictal. NU încercați să administrați cantități parțiale din comprimatele masticabile/dispersabile.

\* (în cazul în care doza de 5 mg comprimate reprezintă cea mai mică concentrație disponibilă pe piață)  
NOTĂ: - Dacă doza zilnică calculată la pacienții care iau valproat este de 2,5 până la 5 mg, atunci se poate fi administra o doză de 5 mg o dată la 2 zile în primele 2 săptămâni. Dacă doza zilnică calculată la pacienții care iau valproat este mai mică de 2,5 mg, atunci nu trebuie administrată lamotrigină comprimate masticabile/dispersabile. NU încercați să administrați cantități parțiale din comprimatele masticabile/dispersabile.

\*\*Dacă nu se poate ajunge la doza calculată de lamotrigină prin administrarea comprimatelor întregi, doza trebuie rotunjită la cea mai apropiată doză corespunzând comprimatului întreg.

Pentru a asigura menținerea unei doze terapeutice, trebuie monitorizată greutatea copilului, iar doza trebuie corectată când apar modificări ale greutății. Este probabil ca pacienții cu vârsta cuprinsă între doi și șase ani să necesite o doză de întreținere la limita superioară a intervalului recomandat.

Dacă se obține controlul epilepsiei cu tratament adjuvant, medicația antiepileptică concomitentă poate fi întreruptă, iar pacienții vor continua tratamentul cu Lamictal în monoterapie.

#### 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 între 1 lună și 2 ani (vezi pct. 4.4). Nu există date referitoare la copii cu vârsta sub 1 lună. De aceea, Lamictal nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani. Dacă totuși se ia decizia de tratament pe baza necesității clinice, vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2.

#### *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: Adulți cu vârsta de 18 ani și peste – creșterea recomandată a dozei până la doza de întreținere zilnică totală care asigură stabilizarea clinică în tratamentul tulburării 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 asociere 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:  fenitoină carbamazepină fenobarbital primidonă rifampicină lopinavir/ritonavir	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, 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 tulburării 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 de lamotrigină (dinaintea întreruperii)	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 (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 lamotrigina (vezi pct. 4.5), schema terapeutică recomandată pentru lamotrigină este de a menține inițial doza curentă și de a ajusta tratamentul cu lamotrigină în funcție de răspunsul clinic.				

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

Tabelul 5: Adulți cu vârsta de 18 ani și peste – ajustarea dozei zilnice de lamotrigină după adăugarea altor medicamente pentru tratamentul tulburării 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 induc semnificativ glucuroconjugarea lamotriginei</b> (vezi pct. 4.5):				
Această schemă terapeutică trebuie utilizată în cazul adăugării altor medicamente care nu inhibă și nu induc 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 Lamictal la pacienții cu tulburare 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 Lamictal fără o reducere treptată a dozei.



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

Lamictal nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani, deoarece în cadrul unui studiu randomizat de întrerupere nu a fost demonstrată o eficacitate semnificativă și au fost raportate creșteri ale comportamentelor suicidare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### *Recomandări generale privind administrarea de Lamictal la grupe 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 lamotrigină. După creșterea dozelor, pot fi necesare doze de întreținere mai mari de lamotrigină (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 lamotrigină. 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 lamotrigină și care NU iau inductori ai glucuronojugării lamotriginei

În majoritatea cazurilor doza de întreținere de lamotrigină 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 lamotrigină 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 lamotrigină înainte și după începerea administrării de contraceptive hormonale, pentru confirmarea menținerii concentrațiilor inițiale de lamotrigină. 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 lamotrigină 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 lamotrigină și care NU iau inductori ai glucuronoconjugării lamotriginei

În majoritatea cazurilor, doza de întreținere de lamotrigină va trebui scăzută cu până la 50% (vezi pct. 4.4 și 4.5). Se recomandă scăderea treptată a dozei zilnice de lamotrigină 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 lamotrigină înainte și după întreruperea administrării contraceptivelor hormonale, pentru confirmarea menținerii concentrațiilor inițiale de lamotrigină. 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 glucuronoconjugării lamotriginei

Poate să nu fie necesară ajustarea dozei de întreținere recomandate de lamotrigină.

#### Utilizarea cu atazanavir/ritonavir

Nu este necesară ajustarea dozei de creștere recomandate de lamotrigină atunci când lamotrigina este asociată terapiei existente cu atazanavir/ritonavir.

La pacienții cărora li se administrează deja doze de întreținere de lamotrigină și care nu iau inductori ai glucuroconjugării, doza de lamotrigină trebuie crescută dacă se asociază atazanavir/ritonavir, respectiv trebuie scăzută dacă se întrerupe administrarea atazanavir/ritonavir. Monitorizarea concentrațiilor plasmatică de lamotrigină trebuie efectuată înainte și timp de două săptămâni după inițierea sau întreruperea administrării de atazanavir/ritonavir pentru a determina dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea cu lopinavir/ritonavir

Nu e necesară ajustarea dozei de creștere recomandate de lamotrigină atunci când lamotrigina este asociată terapiei existente cu lopinavir/ritonavir.

La pacienții cărora li se administrează deja doze de întreținere de lamotrigină și care nu iau inductori ai glucuroconjugării, doza de lamotrigină trebuie crescută dacă se asociază lopinavir/ritonavir, respectiv trebuie scăzută dacă se întrerupe administrarea lopinavir/ritonavir. Monitorizarea concentrațiilor plasmatică de lamotrigină trebuie efectuată înainte și timp de două săptămâni după inițierea sau întreruperea administrării de lopinavir/ritonavir pentru a determina dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină (vezi pct. 4.5).

#### 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 Lamictal 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

Pe cale orală.

### **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**

#### 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 reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS); cunoscut de asemenea și ca Sindrom

de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

La adulții recrutați în studii care au utilizat recomandările actuale privind dozele de lamotrigină, incidența erupțiilor cutanate grave a fost de aproximativ 1 la 500 de pacienți epileptici. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost raportate ca sindrom Stevens-Johnson (1 din 1000). În studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburare bipolară, incidența erupției cutanate grave este de aproximativ 1 la 1000.

La copii, riscul de erupții cutanate grave este mai mare ca la adulți. Datele disponibile din câteva studii sugerează faptul că, la copii, incidența erupțiilor cutanate asociate cu spitalizarea este de la 1 la 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.

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 alergie 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.

Toți pacienții (adulți și copii) la care apare o erupție cutanată trebuie să fie evaluați prompt și trebuie întreruptă imediat administrarea de Lamictal, cu excepția cazului în care erupția cutanată nu prezintă legătură clară cu tratamentul cu lamotrigină. Se recomandă să nu se reînceapă administrarea de Lamictal 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 sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) sau reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) în urma administrării de lamotrigină, nu trebuie reînceput tratamentul cu lamotrigină la acest pacient în niciun moment.

Erupția cutanată a fost de asemenea raportată ca o componentă a DRESS; cunoscut de asemenea, și ca sindrom de hipersensibilitate. Această condiție este asociată cu un tablou variabil de simptome sistemice incluzând febră, limfadenopatie, edem facial, anomalii sanguine, hepatice, renale și meningită aseptică (vezi pct. 4.8). 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 de semne și simptome sunt prezente, pacientul trebuie evaluat imediat, iar administrarea de Lamictal întreruptă dacă nu poate fi stabilită o altă etiologie.

În majoritatea cazurilor, meningita aseptică a fost reversibilă la întreruperea administrării medicamentului, dar în unele cazuri a reapărut în cazul expunerii ulterioare la lamotrigină. Expunerea ulterioară a determinat reapariția rapidă a simptomelor, care, în mod frecvent, au fost mai severe. Lamotrigina nu trebuie administrată din nou la pacienți care au întrerupt administrarea acesteia din cauza meningitei aseptice asociate tratamentului anterior cu lamotrigină.

În asociere cu utilizarea lamotriginei au fost raportate și reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). În mai multe cazuri, reacția a apărut în asociere cu o doză mare (400 mg sau mai mult), după creșterea progresivă a dozei sau creșterea rapidă a dozei în cadrul schemei de stabilire treptată a dozei. În cazul în care se suspectează apariția fotosensibilității asociate utilizării lamotriginei la un pacient care prezintă semne de fotosensibilitate (cum ar fi o arsură solară exagerată), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Dacă se consideră că este justificată clinic continuarea tratamentului,

pacientul trebuie sfătuit să evite expunerea la soare și la lumină UV artificială și să ia măsuri de protecție (de exemplu, să se protejeze cu îmbrăcăminte și creme cu protecție solară).

### Limfohistiocitoză 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.

### Agravarea clinică și riscul suicidar

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca lamotrigina să prezinte un risc crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

La pacienții cu tulburare bipolară, agravarea simptomelor depresive și/sau apariția tendinței suicidare poate apărea, fie că iau medicamente pentru tulburarea bipolară, incluzând Lamictal, fie că nu. Prin urmare, pacienții la care se administrează Lamictal 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.

Trebuie luată în considerare modificarea schemei terapeutice, inclusiv posibila întrerupere a medicamentului, la pacienții care prezintă agravare clinică (inclusiv apariția de simptome noi) și/sau apariția ideeației/comportamentului suicidar, mai ales dacă aceste simptome sunt severe, se instalează brusc sau nu fac parte dintre simptomele inițiale ale pacientului.

### Contraceptive hormonale

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

Utilizarea unei combinații de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) determină creșterea clearance-ului lamotriginei de aproximativ două ori, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice de lamotrigină (vezi pct. 4.5). O scădere a concentrațiilor plasmatice de lamotrigină 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 lamotrigină (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 lamotrigină 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 lamotrigină în săptămâna cu tratament inactiv (vezi pct. 4.2). Variațiile concentrațiilor de lamotrigină 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 nehormonale).

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.

#### Dihidrofolat 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 lamotrigină 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.

#### Pacienții care iau alte preparate care conțin lamotrigină

Lamictal nu trebuie utilizat la pacienții care sunt tratați în prezent cu alte preparate care conțin lamotrigină, fără consult medical.

#### Modificări ECG tipice pentru sindromul Brugada și alte anomalii de ritm cardiac și tulburări de conducere

La pacienții tratați cu lamotrigină au fost raportate modificări aritmogene de segment ST-T și traseu ECG tipic pentru sindromul Brugada.

Pe baza constatărilor *in vitro*, lamotrigina ar putea încetini conducerea ventriculară (lărgirea complexului QRS) și poate induce proaritmie la concentrații relevante din punct de vedere terapeutic la pacienții cu boli cardiace. Lamotrigina se comportă ca un agent antiaritmie slab de clasă IB având asociate riscuri potențiale pentru evenimente cardiace grave sau letale. Utilizarea concomitentă a altor blocante ale canalelor de sodiu poate crește și mai mult riscurile (vezi pct. 5.3). La doze terapeutice de până la 400 mg/zi, lamotrigina nu a încetinit conducerea ventriculară (lărgirea complexului QRS) și

nici nu a provocat prelungirea intervalului QT la indivizi sănătoși în cadrul unui studiu aprofundat privind QT. Utilizarea lamotriginei trebuie luată în considerare cu atenție la pacienții cu boli cardiace structurale sau funcționale importante din punct de vedere clinic, cum ar fi sindromul Brugada sau alte canalopatii cardiace, insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică, bloc cardiac sau aritmii ventriculare. Dacă lamotrigina este justificată clinic la acești pacienți, trebuie luată în considerare consultarea unui medic cardiolog înainte de a începe tratamentul cu lamotrigină.

### Excipienți

Lamictal comprimate masticabile/dispersabile conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, deci practic „nu conține sodiu”.

### Dezvoltarea copiilor

Nu există date referitoare la efectul lamotriginei asupra creșterii, maturării sexuale și cognitive, dezvoltării emoționale și comportamentale la copii.

### Precauții legate de epilepsie

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea bruscă a administrării de Lamictal poate provoca recăderi cu agravarea simptomatologiei (fenomenele de rebound). Cu excepția cazurilor în care există îngrijorări legate de siguranță (de exemplu erupție cutanată) ce necesită întreruperea bruscă a tratamentului, doza de Lamictal trebuie scăzută treptat într-o perioadă de două săptămâni.

Există în literatură raportări de crize convulsive severe, incluzând stare de rău epileptic, ce pot duce la rabdomioliză, disfuncție multiorganică și coagulare intravasculară diseminată, uneori cu evoluție letală. Au existat cazuri similare și în cazul utilizării lamotriginei.

Se poate observa o agravare semnificativă din punct de vedere clinic a frecvenței crizelor în locul unei ameliorări. La pacienții care prezintă mai mult de un tip de criză convulsivă, beneficiul observat al controlului pentru un tip de criză convulsivă trebuie evaluat în raport cu orice agravare observată în alt tip de criză convulsivă.

Crizele mioclonice pot fi agravate de lamotrigină.

Există date sugestive privind faptul că răspunsurile în cazul asocierii cu inductori enzimatici sunt mai scăzute decât în asociere cu medicamente antiepileptice non-inductoare enzimatică. Motivul nu este clar.

În cazul copiilor care iau lamotrigină pentru tratamentul crizelor convulsive sub formă de absențe tipice, eficacitatea nu poate fi menținută la toți pacienții.

### Precauții legate de tulburarea bipolară

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

La copiii și adolescenții cu tulburare depresivă majoră și alte tulburări psihice, tratamentul cu antidepresive este asociat cu un risc crescut de ideeție și comportament suicidar.

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

Au fost efectuate studii de interacțiune doar la adulți.

Uridin 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferazele (UGT) au fost identificate ca enzimele responsabile pentru metabolizarea lamotriginei. Prin urmare, medicamentele care induc sau inhibă glucuronidarea pot afecta clearance-ul aparent al lamotriginei. Inductorii puternici sau moderați ai enzimei citocromului P450 3A4 (CYP3A4), care sunt, de asemenea, cunoscuți a induce UGT, pot

crește și metabolizarea lamotriginei. Nu există dovezi că lamotrigina ar provoca inducția sau inhibarea clinic semnificativă a enzimelor citocromului P450. Lamotrigina își poate induce propria metabolizare, dar efectul este modest și este improbabil să apară consecințe clinice semnificative.

Aceste medicamente, care au demonstrat că au un impact clinic relevant asupra concentrației de lamotrigină, sunt listate în tabelul 6. Ghiduri de dozare specifice sunt prezentate la pct.4.2. În plus, în acest tabel sunt prezentate medicamentele care s-a dovedit că nu au efecte sau au un efect redus asupra concentrației de lamotrigină. În principiu, nu se așteaptă ca administrarea concomitentă a acestor medicamente să aibă un impact clinic. Cu toate acestea, trebuie luați în considerare pacienții a căror epilepsie prezintă sensibilitate în special la fluctuațiile concentrațiilor de lamotrigină.

*Tabelul 6: Efectele medicamentelor asupra concentrației de lamotrigină*

<b>Medicamente care cresc concentrația de lamotrigină</b>	<b>Medicamente care scad concentrația de lamotrigină</b>	<b>Medicamente care nu au efecte sau au un efect redus asupra concentrației de lamotrigină</b>
Valproat	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazol
	Carbamazepină	Bupropion
	Combi-nația etinilestradiol/levonorgestrel*	Felbamat
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentină
	Fenobarbital	Lacosamidă
	Fenitoină	Levetiracetam
	Primidonă	Litiu
	Rifampicină	Olanzapină
		Oxcarbazepină
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalin
		Topiramat
		Zonisamidă

\* Pentru recomandări de doză (vezi pct. 4.2), iar pentru femeile care iau contraceptive hormonale, vezi Contraceptive hormonale de la pct. 4.4

#### Interacțiuni care implică medicamente antiepileptice

Valproatul, care inhibă glucuronoconjugarea 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 fenitoină, carbamazepină, fenobarbital și primidonă) care induc enzimele citocromului P450 induc, de asemenea, UGT și, prin urmare, 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 asociere cu oxcarbazepină. 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.

Concentrația plasmatică a lamotriginei nu a fost afectată de administrarea concomitentă de lacosamidă (200, 400 sau 600 mg/zi) într-un studiu controlat placebo la pacienți cu crize parțiale.

Într-o analiză cumulată a datelor din trei studii clinice controlate placebo care au studiat asocierea perampanel la pacienți cu crize parțiale și crize primare tonico-clonice, cea mai mare doză de perampanel evaluată (12 mg/zi) a crescut clearance-ul lamotriginei cu mai puțin de 10 %.

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 glucuronoconjugate.



Într-un studiu la voluntari adulți sănătoși, 15 mg de olanzapină au redus ASC și  $C_{max}$  ale lamotriginei în medie cu 24% și, respectiv, 20%. 200 mg 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.

Într-un studiu efectuat la 18 pacienți adulți cu tulburare bipolară primară, care urmau un tratament instituit cu lamotrigină (100-400 mg/zi), dozele de aripiprazol au fost crescute de la 10 mg/zi până la o doză țintă de 30 mg/zi timp de 7 zile, doză țintă a cărei administrare s-a continuat o dată pe zi timp de încă alte 7 zile. A fost observată o reducere medie de aproximativ 10% a  $C_{max}$  și ASC pentru lamotrigină.

Experimentele *in vitro* au indicat faptul că formarea metabolitului principal, 2-N-glucuroconjugat, a fost inhibată minim de co-incubația cu amitriptilină, bupropionă, 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 clearance-ului lamotriginei administrate oral, ducând la o reducere medie de 52% a ASC a lamotriginei și de 39% a  $C_{max}$  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 finalul săptămânii 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  $C_{max}$ , 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 efectuat 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 glucuroconjugare. La pacienții tratați concomitent cu rifampicină, trebuie utilizată schema terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2).

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

Într-un studiu efectuat la voluntari adulți sănătoși, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrat timp de 9 zile a redus ASC și  $C_{max}$  plasmatică de lamotrigină (doză unică de 100 mg) în medie cu 32%, respectiv 6%. La pacienții care urmează tratament concomitent cu atazanavir/ritonavir, trebuie utilizată schema terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu efectuat la voluntari adulți sănătoși, paracetamol 1g (administrat de patru ori pe zi) a redus ASC și  $C_{min}$  plasmatică de lamotrigină în medie cu 20% și respectiv, 25%.

Datele obținute într-o evaluare *in vitro* demonstrează că lamotrigina, dar nu și metabolitul N(2)-glucuroconjugat, este un inhibitor al transportorului organic 2 (OCT 2) la concentrații potențial relevante din punct de vedere clinic. Aceste date demonstrează că lamotrigina este un inhibitor al OCT 2, cu valoarea  $CI_{50}$  de 53,8  $\mu$ M. Administrarea concomitentă a lamotriginei cu medicamente excretate la nivel renal, care sunt substraturi ale OCT 2 (de exemplu metformin, gabapentina și vareniclina), poate determina concentrații plasmatiche crescute ale acestor medicamente.

Deși nu se cunoaște cu exactitate semnificația clinică a acestor observații, se recomandă precauție în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent aceste medicamente și lamotrigină.

## 4.6 Sarcina și alăptarea

### Riscul legat de medicamentele antiepileptice în general

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite de un specialist. Tratamentul cu antiepileptice trebuie analizat 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 reparația crizelor convulsive care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt. Ori de câte ori este posibil, este de preferat utilizarea monoterapiei, deoarece tratamentul cu mai multe antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, în funcție de medicamentele antiepileptice asociate.

### Risc legat de lamotrigină

#### *Sarcina*

Un număr mare de informații cu privire la femeile însărcinate expuse la monoterapia cu lamotrigină în timpul primului trimestru de sarcină (peste 8700), nu sugerează o creștere substanțială a riscului de malformații congenitale majore inclusiv despicături labio-palatine. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Dacă este considerată necesară terapia cu Lamictal 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 embrion-fetală prin reducerea concentrațiilor de acid folic. 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*

S-a raportat faptul că lamotrigina se excretă în laptele matern în concentrații extrem de variabile, nivelurile totale de lamotrigină la sugari ajungând la aproximativ 50% din cele prezente la mamă. Prin urmare, la unii dintre copiii alăptați la sân concentrațiile serice de lamotrigină pot atinge valori ce se asociază cu apariția efectelor farmacologice.

Beneficiile posibile ale alăptării trebuie evaluate comparativ cu riscul potențial de reacții adverse la care este expus copilul. În cazul în care o femeie decide să alăpteze pe parcursul terapiei cu lamotrigină, copilul trebuie monitorizat pentru apariția 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**

Deoarece în cazul tuturor MAE există variații individuale ca răspuns la tratament, pacienții care iau Lamictal pentru tratarea epilepsiei trebuie să se adreseze medicului în legătură cu problema specifică a epilepsiei și conducerii de vehicule.

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Două studii la voluntari au demonstrat că efectul lamotriginei asupra coordonării vizuale motorii fine, mișcărilor oculare, echilibrului corpului și efectele sedative subiective nu au diferit față de placebo. 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 Lamictal înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse pentru indicațiile de epilepsie și tulburare bipolară se bazează pe datele obținute din studiile clinice controlate și alte experiențe clinice și sunt prezentate în tabelul de mai jos. Categoriile de frecvență sunt obținute din studiile clinice controlate (epilepsie tratată cu monoterapie (marcate cu<sup>†</sup>) și tulburare bipolară (marcate cu<sup>§</sup>)). Acolo unde categoriile de frecvență diferă între datele obținute din studiile clinice pentru epilepsie și cele din studiile clinice pentru tulburare bipolară, este arătată frecvența adecvată. Însă acolo unde nu sunt disponibile date din studiile clinice, categoriile de frecvență au fost obținute din alte experiențe clinice.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Anomalii hematologice <sup>1</sup> , incluzând neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie, pancitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză	Foarte rare
	Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH) (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Limfadenopatie <sup>1</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindrom de hipersensibilitate <sup>2</sup>	Foarte rare
	Hipogamaglobulinemie	Frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Agresivitate, iritabilitate	Frecvente
	Confuzie, halucinații, ticuri	Foarte rare
	Coșmaruri	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee <sup>† §</sup>	Foarte frecvente
	Somnolență <sup>† §</sup> , amețeli <sup>† §</sup> , tremor <sup>†</sup> , insomnie <sup>†</sup> , agitație <sup>§</sup>	Frecvente
	Ataxie <sup>†</sup>	Mai puțin frecvente
	Nistagmus <sup>†</sup> , meningită aseptică (vezi pct. 4.4)	Rare
	Dezechilibru, tulburări motorii, agravarea bolii Parkinson <sup>3</sup> , efecte extrapiramidale, coreoatetoză <sup>†</sup> , creșterea frecvenței convulsiilor	Foarte rare
Tulburări oculare	Diplopie <sup>†</sup> , vedere încețoșată <sup>†</sup>	Mai puțin frecvente
	Conjunctivită	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață <sup>†</sup> , vărsături <sup>†</sup> , diaree <sup>†</sup> , xerostomie <sup>§</sup>	Frecvente
Tulburări hepato-biliare	Insuficiență hepatică, disfuncție hepatică <sup>4</sup> , creșterea valorilor testelor funcționale hepatice	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată <sup>5 † §</sup>	Foarte frecvente
	Alopecie, reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens–Johnson <sup>§</sup>	Rare
	Necroliză epidermică toxică	Foarte rare
	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice <sup>2</sup>	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie <sup>§</sup>	Frecvente
	Reacții asemănătoare lupusului	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită tubulo-interstițială, sindromul de nefrită tubulo-interstițială și uveită	Cu frecvență necunoscută

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală <sup>†</sup> , durere §, dorsalgie §	Frecvente
--	---	-----------

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>1</sup> Anomaliile hematologice și limfadenopatia se pot asocia sau nu cu reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)/sindromul de hipersensibilitate (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și Tulburările sistemului imunitar).

<sup>2</sup> S-a raportat, de asemenea, erupția cutanată ca parte a acestui sindrom, cunoscut de asemenea și ca DRESS. Această condiție este asociată cu un tablou variabil de simptome sistemice incluzând febră, limfadenopatie, edem facial și anomalii sanguine, hepatice și renale. 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 de semne și simptome sunt prezente, pacientul trebuie evaluat imediat, iar administrarea de Lamictal întreruptă dacă nu poate fi stabilită o altă etiologie (vezi pct. 4.4).

<sup>3</sup> Aceste efecte au fost raportate în cadrul altor experiențe clinice. 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.

<sup>4</sup> Disfuncția hepatică apare de obicei în asociere cu reacțiile de hipersensibilitate, dar au fost raportate și cazuri izolate fără semne evidente de hipersensibilitate.

<sup>5</sup> În studiile clinice efectuate la adulți, erupțiile cutanate au apărut la maxim 8-12% dintre pacienții care luau lamotrigină și la 5-6% dintre pacienții care luau placebo. Erupțiile cutanate au determinat întreruperea tratamentului cu lamotrigină la 2% din pacienți. Erupția, de obicei cu aspect maculopapular, apare în general în primele opt săptămâni după începerea tratamentului și dispare la întreruperea administrării de Lamictal (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate erupții cutanate severe care pot pune viața în pericol, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (Sindrom Lyell) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Cu toate că majoritatea pacienților se recuperează la întreruperea tratamentului cu lamotrigină, unii pacienții prezintă cicatrici ireversibile și au existat cazuri rare asociate cu decesul (vezi pct. 4.4).

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).

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.

#### 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 din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### Semne și simptome

A fost raportată ingestia acută a unor doze de 10 - 20 de ori mai mari decât doza terapeutică maximă, incluzând cazuri letale. Supradozajul a dus la apariția unor simptome ca nistagmus, ataxie, alterarea stării de conștiență, convulsii de tip grand mal și comă. În cazul pacienților care au luat o supradoză s-a observat de asemenea lărgirea complexului QRS (întârzierea conducerii intraventriculare) și prelungirea intervalului QT. Lărgirea duratei complexului QRS la mai mult de 100 msec poate fi asociată cu o toxicitate și mai severă.

### 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). Tratamentul ulterior trebuie adaptat în funcție de indicațiile clinice, luând în considerare efectele potențiale asupra conducerii cardiace (vezi pct. 4.4). 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.

Din contră, mecanismul prin care lamotrigina își exercită efectul terapeutic în tulburarea bipolară nu a fost elucidat, deși este probabil ca interacțiunea cu canalele de sodiu voltaj-dependente să fie importantă.

#### 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.

#### *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.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Prevenirea episoadelor de afectare a dispoziției la pacienții cu tulburare bipolară*

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

Studiul clinic SCAB2003 a fost un studiu multicentric, dublu orb, dublu placebo, controlat cu placebo și litiu, randomizat, cu doză fixă, care a evaluat prevenirea pe termen lung a recăderilor și a recurențelor depresiei și/sau a maniei la pacienții cu tulburare 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), litiu (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 tulburare 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 Tulburare bipolară de tip I</b>			<b>Studiu SCAB2006 Tulburare bipolară de tip I</b>		
Criteriu de includere	Episod depresiv major			Episod maniacal major		
	Lamotrigină	Litiu	Placebo	Lamotrigină	Litiu	Placebo
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 maniacal/hipomaniacal 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 maniacale/hipomaniacale sau mixte nu a fost semnificativă statistic.

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

### Copii și adolescenți

### *Copii cu vârsta între 1 și 24 luni*

Eficacitatea și siguranța terapiei adjuvante în crizele convulsive parțiale la pacienții cu vârsta între 1 și 24 luni a fost evaluată într-un mic studiu de întrerupere dublu orb, controlat placebo. Tratamentul a fost inițiat la 177 subiecți, cu o schemă de creștere a dozei asemănătoare cu aceea pentru copiii 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 plasmatică 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%. Treizeci 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 subiecți cu vârsta între 1 și 24 luni au fost expuși la lamotrigină cu doze în intervalul 1-15 mg/kg și zi timp de până la 72 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%).

### *Sindromul Lennox Gastaut*

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

### *Prevenirea episoadelor de afectare a dispoziției la copii (cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani)*

În cadrul unui studiu de întrerupere randomizat, dublu orb, controlat placebo cu grupuri paralele, multicentric, a fost evaluată eficacitatea și siguranța lamotriginei adăugată terapiei de întreținere pentru a întârzia episoadele de afectare a dispoziției la copii și adolescenți de sex masculin și feminin (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) diagnosticați cu tulburare bipolară de tip I și care au prezentat remisie sau îmbunătățire a unui episod de tulburare bipolară în timpul tratamentului cu lamotrigină combinată cu tratamentul concomitent cu antipsihotice sau alte medicamente stabilizatoare ale dispoziției. Rezultatele obținute ca urmare a analizei principale în ceea ce privește eficacitatea (timpul până la producerea unui eveniment bipolar – TPEB) nu a atins pragul de importanță statistică ( $p=0,0717$ ) prin urmare nu a fost dovedită eficacitatea. În plus, rezultatele rapoartelor de siguranță au demonstrat o creștere a comportamentului suicidal la pacienții tratați cu lamotrigină: 5% (4 pacienți) în lotul lamotrigina comparativ cu 0 în lotul placebo (vezi pct. 4.2).

## **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.

### Distributie

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 glucuroconjugăți 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 carbamazepină sau fenitoină 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 carbamazepină și fenitoină, 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  $C_{max}$  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 vârstnici, 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 vârstnici. 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 lamotrigină. 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 lamotrigină prezentă în organism a fost eliminată într-o ședință de hemodializă de 4 ore. Pentru această populație de pacienți, dozele inițiale de lamotrigină 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), comparativ 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 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 mai mică decât 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 greutății corporale postnatale la animalele F1 la expuneri mai mici decât expunerile terapeutice la omul adult, raportate la suprafața corporală.

Experimentele la animale nu au evidențiat afectarea fertilității de către lamotrigină. 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.

Lamotrigina a provocat o inhibare dependentă de doză a curentului la nivelul extremității canalului hERG în celulele embrionare renale umane. CI50 a fost de aproximativ nouă ori mai mare decât concentrația terapeutică maximă a substanței libere. Lamotrigina nu a provocat alungirea intervalului QT la animale la expuneri de până la aproximativ două ori concentrația terapeutică maximă a substanței libere. Într-un studiu clinic, nu a existat niciun efect semnificativ clinic al lamotriginei asupra intervalului QT la voluntarii adulți sănătoși (vezi pct. 5.1).

Studiile *in vitro* arată că lamotrigina prezintă activitate antiaritmice de clasa IB la concentrații relevante din punct de vedere terapeutic. Inhibă canalele de sodiu cardiace umane cu cinetică de declanșare și compensare rapidă și dependentă puternică de tensiune, în concordanță cu alte medicamente antiaritmice din clasa IB. La doze terapeutice, lamotrigina nu a încetinit conducerea ventriculară (lărgirea complexului QRS) la indivizi sănătoși în cadrul unui studiu aprofundat privind QT; totuși, la pacienții cu boală cardiacă structurală sau funcțională importantă clinic, lamotrigina poate încetini conducerea ventriculară (lărgirea complexului QRS) și poate induce proaritmie (vezi pct. 4.4).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Carbonat de calciu  
Hidroxiopropil celuloză parțial substituită  
Silicat de aluminiu și magneziu  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Povidonă K30  
Zaharină sodică  
Stearat de magneziu  
Aromă de coacăze negre

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacoane

Comprimate masticabile/dispersabile 2 mg:  
2 ani.

Comprimate masticabile/dispersabile 5 mg:  
3 ani.

#### Blistere

Comprimate masticabile/dispersabile 5 mg:  
3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimate masticabile/dispersabile de 2 mg:  
Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii.  
Ambalaje cu 30 comprimate masticabile/dispersabile.

Comprimare masticabile/dispersabile de 5 mg:  
Blister din PVC-PVdC/fole de aluminiu.  
Ambalaje cu 10, 14, 28, 30, 42, 50 sau 56 comprimate masticabile/dispersabile.

Comprimare masticabile/dispersabile de 5 mg:  
Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii.  
Ambalaje cu 14, 28, 30, 42, 56 sau 60 comprimate masticabile/dispersabile.

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

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

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,  
12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda

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

1745/2009/01  
1746/2009/01-13

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

Data reînnoirii autorizației: Mai 2009

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023