

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lamictal 2 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία
Lamictal 5 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία
Lamictal 25 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία
Lamictal 50 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία
Lamictal 100 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία
Lamictal 200 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 2 mg περιέχει 2 mg λαμοτριγίνης.
Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 5 mg περιέχει 5 mg λαμοτριγίνης.
Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 25 mg περιέχει 25 mg λαμοτριγίνης.
Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 50 mg περιέχει 50 mg λαμοτριγίνης.
Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 100 mg περιέχει 100 mg λαμοτριγίνης.
Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 200 mg περιέχει 200 mg λαμοτριγίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά δισκία 4.8 mm με άρωμα φραγκοστάφυλου. Στη μια πλευρά φέρουν λοξοτομημένο άκρο και τα διακριτικά “LTG” πάνω από τον αριθμό 2. Στην άλλη πλευρά φέρουν ως διακριτικά δύο επικαλυπτόμενες υπερ-ελλείψεις σε ορθές γωνίες. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία (μεγάλος άξονας 8.0 mm, μικρός άξονας 4.0 mm) με άρωμα φραγκοστάφυλου που στη μια πλευρά φέρουν τα διακριτικά “GS CL2” και στην άλλη “5”. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 25 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, πολύπλευρα, υπερ-ελλειπτικά δισκία 5.2 mm με άρωμα φραγκοστάφυλου που στη μια πλευρά φέρουν τα διακριτικά “GSCL5” και στην άλλη “25”. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 50 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, πολύπλευρα, υπερ-ελλειπτικά δισκία 6.6 mm με άρωμα φραγκοστάφυλου που στη μια πλευρά φέρουν τα διακριτικά “GSCX7” και στην άλλη “50”. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 100 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, πολύπλευρα, υπερ-ελλειπτικά δισκία 8.3 mm με άρωμα φραγκοστάφυλου που στη μια πλευρά φέρουν τα διακριτικά “GSCL7” και στην άλλη “100”. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 200 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, πολύπλευρα, υπερ-ελλειπτικά δισκία 10.4 mm με άρωμα φραγκοστάφυλου που στη μια πλευρά φέρουν τα διακριτικά “ GSEC5” και στην άλλη “200”. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επιληψία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 13 ετών και άνω

- Συμπληρωματική θεραπεία ή μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση εστιακών και γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων.
- Κρίσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Το Lamictal χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία, αλλά μπορεί να είναι το αρχικό αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) με το οποίο θα αρχίσει η θεραπεία στο σύνδρομο Lennox-Gastaut.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 12 ετών

- Συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση εστιακών και γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων και των κρίσεων που σχετίζονται με σύνδρομο Lennox-Gastaut.
- Μονοθεραπεία των τυπικών αφαιρέσεων.

Διπολική διαταραχή

Ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω

- Πρόληψη καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I, οι οποίοι εμφανίζουν κατά κύριο λόγο καταθλιπτικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 5.1.)

Το Lamictal δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία οξέων μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία Lamictal μπορούν να μασηθούν, να διαλυθούν σε μικρό όγκο νερού (η στάθμη του νερού να καλύπτει τουλάχιστον ολόκληρο το δισκίο) ή να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό.

Αν η υπολογισμένη δόση λαμοτριγίνης (όπως για τη θεραπεία παιδιών με επιληψία ή ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία) δεν ισοδυναμεί με ολόκληρα δισκία, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να ισοδυναμεί με τον ελάχιστο αριθμό ολόκληρων δισκίων.

Επανάαρξη θεραπείας

Οι συνταγογράφοι γιατροί, κατά την επανάαρξη της θεραπείας με Lamictal σε ασθενείς που για οποιαδήποτε λόγο την είχαν διακόψει, θα πρέπει να εκτιμήσουν την ανάγκη για προοδευτική αύξηση της δόσης σε αυτή της θεραπείας συντήρησης, εφόσον ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού εξανθήματος σχετίζεται με αυξημένες αρχικές δόσεις και δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη προοδευτική αύξηση της δόσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έχει παρέλθει από τη λήψη της προηγούμενης δόσης, τόσο πιο μεγάλη προσοχή απαιτείται κατά την

προοδευτική αύξηση της δόσης στα επίπεδα της θεραπείας συντήρησης. Όταν το διάστημα από τη διακοπή της λαμοτριγίνης ξεπεράσει το χρόνο που ισοδυναμεί σε πέντε ημιζωές (βλέπε παράγραφο 5.2), η προοδευτική αύξηση της δόσης του Lamictal έως τη δόση συντήρησης θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει κατάλληλου προγράμματος.

Δεν συνιστάται επανέναρξη της θεραπείας με Lamictal σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία τους εξαιτίας της εμφάνισης εξανθήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με λαμοτριγίνη, εκτός εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Επιληψία

Η συνιστώμενη προοδευτική αύξηση της δόσης και οι δόσεις συντήρησης για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω (Πίνακας 1) αλλά και για παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 12 ετών (Πίνακας 2) παρατίθενται παρακάτω. Λόγω κινδύνου εμφάνισης εξανθήματος δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της αρχικής δόσης και της επακόλουθης αύξησης της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Όταν διακόπτεται η συγχορήγηση άλλων ΑΕΦ ή όταν άλλα ΑΕΦ/φαρμακευτικά προϊόντα προστίθενται στο θεραπευτικό σχήμα που περιέχει λαμοτριγίνη, θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στην επίδραση που η θεραπεία αυτή μπορεί να έχει στη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πίνακας 1: Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 13 ετών και άνω - συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα για την επιληψία

Θεραπευτικό Σχήμα	Εβδομάδες 1 + 2	Εβδομάδες 3 + 4	Συνήθης δόση συντήρησης
Μονοθεραπεία:	25 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 50 - 100 mg κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα Σε ορισμένους ασθενείς χρειάστηκε να χορηγηθούν 500 mg/ημέρα για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα
Συμπληρωματική θεραπεία ΜΕ βαλπροϊκό (αναστολέας της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης – βλέπε παράγραφο 4.5):			
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με βαλπροϊκό ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων	12,5 mg/ ημέρα (χορηγούμενα ως 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα)	25 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 25 - 50 mg κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα
Συμπληρωματική θεραπεία ΧΩΡΙΣ βαλπροϊκό και ΜΕ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):			
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται χωρίς βαλπροϊκό αλλά με: φαινυτοΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη	50 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	100 mg/ημέρα (σε δύο ίσες δόσεις)	200 – 400 mg/ημέρα (σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 100 mg κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα Σε ορισμένους ασθενείς χρειάστηκε να χορηγηθούν 700 mg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα
Συμπληρωματική θεραπεία ΧΩΡΙΣ βαλπροϊκό και ΧΩΡΙΣ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):			
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	25 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 50 - 100 mg κάθε μία έως δύο εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα
Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 4.5), θα πρέπει να εφαρμόζεται το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στην ταυτόχρονη θεραπεία με λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό.			

Πίνακας 2: Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 12 ετών - συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για την επιληψία (συνολική ημερήσια δόση σε mg ανά κιλό βάρους σώματος ημερησίως)

Θεραπευτικό Σχήμα	Εβδομάδες 1 + 2	Εβδομάδες 3 + 4	Συνήθης δόση συντήρησης
Μονοθεραπεία των τυπικών αφαιρέσεων:	0,3 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	0,6 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	1 – 15 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 0,6 mg/kg/ημέρα κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι το μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 200 mg/ημέρα
Συμπληρωματική θεραπεία ΜΕ βαλπροϊκό (αναστολέας της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης – βλέπε παράγραφο 4.5):			
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με βαλπροϊκό ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων	0,15 mg/κιλό/ημέρα* (μία φορά ημερησίως)	0,3 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	1 – 5 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 0,3 mg/kg/ημέρα κάθε μία έως δύο εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 200 mg/ημέρα
Συμπληρωματική θεραπεία ΧΩΡΙΣ βαλπροϊκό και ΜΕ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):			
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται χωρίς βαλπροϊκό αλλά με: φαινυτοΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	0,6 mg/κιλό/ημέρα (σε δύο ίσες δόσεις)	1,2 mg/κιλό/ημέρα (σε δύο ίσες δόσεις)	5 – 15 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 1,2 mg/kg/ημέρα κάθε μία έως δύο εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 400 mg/ημέρα
Συμπληρωματική θεραπεία ΧΩΡΙΣ βαλπροϊκό και ΧΩΡΙΣ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):			

Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	0,3 mg/κιλό/ ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	0,6 mg/κιλό/ ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	1 – 10 mg/κιλό/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί συντήρηση, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 0,6 mg/kg/ημέρα κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι το βέλτιστο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 200 mg/ημέρα
Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 4.5), θα πρέπει να εφαρμόζεται το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στην ταυτόχρονη θεραπεία με λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό.			
*Αν η υπολογισμένη ημερήσια δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό είναι 1 mg ή περισσότερο αλλά λιγότερο από 2 mg, τότε τα μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία Lamictal 2 mg μπορούν να λαμβάνονται για τις δύο πρώτες εβδομάδες ανά δεύτερη ημέρα. Αν η υπολογισμένη ημερήσια δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό είναι μικρότερη από 1 mg, τότε δεν θα πρέπει να χορηγείται Lamictal.			

Προκειμένου να διατηρείται η θεραπευτική δόση θα πρέπει να παρακολουθείται το σωματικό βάρος του παιδιού και η δόση να αναπροσαρμόζεται όταν αυτό αλλάζει. Σε ασθενείς ηλικίας δύο έως έξι ετών πιθανότατα πρέπει να χορηγηθούν δόσεις συντήρησης που βρίσκονται στο υψηλότερο όριο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους.

Αν ο έλεγχος της επιληψίας επιτευχθεί με συμπληρωματική θεραπεία, η ταυτόχρονη θεραπεία με ΑΕΦ μπορεί να διακοπεί και να ακολουθηθεί μονοθεραπεία με Lamictal.

Παιδιά κάτω των 2 ετών

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λαμοτριγίνης ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 2 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν δεδομένα για παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 μηνός. Επομένως το Lamictal δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Εάν παρόλα αυτά ληφθεί απόφαση για θεραπεία με βάση την κλινική ανάγκη, βλέπε παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2.

Διπολική διαταραχή

Η συνιστώμενη δοσολογική προοδευτική αύξηση και η δόση της θεραπείας συντήρησης σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω παρατίθενται στους πίνακες παρακάτω. Το μεταβατικό δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης έως τη δόση σταθεροποίησης της θεραπείας συντήρησης μέσα σε χρονικό διάστημα έξι εβδομάδων (Πίνακας 3), μετά την άρροδο των οποίων η θεραπεία με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα και/ή ΑΕΦ είναι δυνατόν να διακοπεί, εφόσον αυτό ενδείκνυται κλινικά (Πίνακας 4). Παρατίθενται επίσης και οι προσαρμογές που πρέπει να γίνουν στο δοσολογικό σχήμα μετά την προσθήκη και άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων και/ή ΑΕΦ (Πίνακας 5). Λόγω του κινδύνου εμφάνισης εξανθήματος δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της αρχικής δόσης και της επακόλουθης προοδευτικής αύξησης της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πίνακας 3: Ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω - συνιστώμενη προοδευτική αύξηση της δοσολογίας έως τη συνολική ημερήσια δόση σταθεροποίησης για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής

Θεραπευτικό Σχήμα	Εβδομάδες 1 + 2	Εβδομάδες 3 + 4	Εβδομάδα 5	Στοχευόμενη Δόση Σταθεροποίησης (Εβδομάδα 6)*
Μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη Ή συμπληρωματική θεραπεία ΧΩΡΙΣ βαλπροϊκό και ΧΩΡΙΣ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	25 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	100 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	200 mg/ημέρα – συνήθης στόχος για βέλτιστο αποτέλεσμα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Δόσεις από 100 - 400 mg/ημέρα εφαρμοσμένες σε κλινικές μελέτες
Συμπληρωματική θεραπεία ΜΕ βαλπροϊκό (αναστολέας της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης – βλέπε παράγραφο 4.5):				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με βαλπροϊκό ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων	12,5 mg/ημέρα (χορηγούμενα ως 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα)	25 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	100 mg/ημέρα - συνήθης στόχος για βέλτιστο αποτέλεσμα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Η μέγιστη δόση 200 mg/ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση
Συμπληρωματική θεραπεία ΧΩΡΙΣ βαλπροϊκό και ΜΕ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):				

<p>Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται χωρίς βαλπροϊκό αλλά με:</p> <p>φαινοτοΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη</p>	<p>50 mg/ημέρα (μία φορά ημερησίως)</p>	<p>100 mg/ημέρα (σε δύο ίσες δόσεις)</p>	<p>200 mg/ημέρα (σε δύο ίσες δόσεις)</p>	<p>300 mg/ημέρα την 6η εβδομάδα, αν είναι απαραίτητο η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 400 mg/ημέρα την 7η εβδομάδα, προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα (σε δύο ίσες δόσεις)</p>
<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 4.5), θα πρέπει να εφαρμόζεται το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στην ταυτόχρονη θεραπεία με λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό.</p>				

* Η Στοχευόμενη Δόση σταθεροποίησης αλλάζει ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς

Πίνακας 4: Ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω - συνολική ημερήσια δόση σταθεροποίησης (δόση συντήρησης) μετά τη διακοπή λήψης συγχωρηγούμενων σκευασμάτων για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής

Μετά την επίτευξη της στοχευόμενης ημερήσιας δόσης σταθεροποίησης, η λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να διακοπεί όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Θεραπευτικό Σχήμα	Ισχύουσα δόση σταθεροποίησης (πριν από τη διακοπή)	Εβδομάδα 1 (έναρξη της διακοπής)	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 κι έπειτα*
Διακοπή του βαλπροϊκού (αναστολέας της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης - βλέπε παράγραφο 4.5), εξαρτώμενη από την αρχική δόση της λαμοτριγίνης:				
Όταν η χορήγηση βαλπροϊκού διακόπτεται, διπλασιάστε τη δόση σταθεροποίησης, χωρίς να αυξάνετε περισσότερο από 100 mg την εβδομάδα	100 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα	Διατηρήστε αυτή τη δόση (200 mg/ημέρα) (σε δύο ίσες δόσεις)	
	200 mg/ημέρα	300 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα	Διατηρήστε αυτή τη δόση (400 mg/ημέρα)
Διακοπή των επαγωγέων της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5), εξαρτώμενη από την αρχική δόση της λαμοτριγίνης:				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν διακόπτονται τα παρακάτω: φαινυτοΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	400 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα	300 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα
	300 mg/ημέρα	300 mg/ημέρα	225 mg/ημέρα	150 mg/ημέρα
	200 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα	150 mg/ημέρα	100 mg/ημέρα
Διακοπή φαρμακευτικών προϊόντων που ΔΕΝ αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν διακόπτεται η λήψη άλλων φαρμάκων που δεν αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	Διατηρήστε τη δόση που έχει επιτευχθεί μετά από προοδευτική αύξηση της δόσης (200 mg/ημέρα, σε δύο ίσες δόσεις) (δοσολογικό εύρος 100 - 400 mg/ημέρα)			
Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 4.5), το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα για τη λαμοτριγίνη είναι αρχικά η διατήρηση της υπάρχουσας δόσης και η ρύθμιση της θεραπείας με λαμοτριγίνη ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.				

* Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 400 mg/ημέρα εάν χρειάζεται

Πίνακας 5: Ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω - προσαρμογή της δόσης της λαμοτριγίνης μετά την προσθήκη στο δοσολογικό σχήμα και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής

Δεν υπάρχει προηγούμενη κλινική εμπειρία στην προσαρμογή της ημερήσιας δόσης της λαμοτριγίνης μετά την προσθήκη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, με βάση μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συνιστώνται τα εξής:

Θεραπευτικό Σχήμα	Ισχύουσα δόση σταθεροποίησης λαμοτριγίνης (μετά την προσθήκη)	Εβδομάδα 1 (έναρξη της προσθήκης)	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 και έπειτα
Προσθήκη βαλπροϊκού (αναστολέας της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης - βλέπε παράγραφο 4.5), εξαρτώμενη από την αρχική δόση της λαμοτριγίνης:				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν προστίθεται βαλπροϊκό ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα	200 mg/ ημέρα	100 mg/ημέρα	Διατηρήστε αυτή τη δόση (100 mg/ ημέρα)	
	300 mg/ ημέρα	150 mg/ημέρα	Διατηρήστε αυτή τη δόση (150 mg/ημέρα)	
	400 mg/ ημέρα	200 mg/ημέρα	Διατηρήστε αυτή τη δόση (200 mg/ημέρα)	
Προσθήκη επαγωγέων της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης σε ασθενείς που ΔΕΝ λαμβάνουν βαλπροϊκό (βλέπε την παράγραφο 4.5), εξαρτώμενη από την αρχική δόση της λαμοτριγίνης:				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν προστίθενται τα παρακάτω χωρίς βαλπροϊκό: φαινυτοΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	200 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα	300 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα
	150 mg/ημέρα	150 mg/ημέρα	225 mg/ημέρα	300 mg/ημέρα
	100 mg/ημέρα	100 mg/ημέρα	150 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα
Προσθήκη φαρμακευτικών προϊόντων που ΔΕΝ αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5):				
Αυτό το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν προστίθεται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	Διατηρήστε τη δόση που έχει επιτευχθεί μετά από αύξηση της δοσολογίας (200 mg/ημέρα, δοσολογικό εύρος 100-400 mg/ημέρα)			

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (βλέπε παράγραφο 4.5), θα πρέπει να εφαρμόζεται το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στην ταυτόχρονη θεραπεία με λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό.

Διακοπή της θεραπείας με Lamictal σε ασθενείς με διπολική διαταραχή

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης, της σοβαρότητας ή της μορφής των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την απότομη διακοπή της λαμοτριγίνης σε κλινικές μελέτες, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς μπορούν να διακόψουν τη θεραπεία με Lamictal χωρίς να προηγηθεί προοδευτική μείωση της δόσης.

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών

Το Lamictal δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών γιατί μία τυχαίοποιημένη μελέτη απόσυρσης δεν έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα και έδειξε αυξημένη αναφορά αυτοκτονικότητας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Γενικές δοσολογικές συστάσεις για τη χρήση του Lamictal σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Γυναίκες που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά

Η χρήση συνδυασμού αιθυνυλοιστραδιόλης/λεβονοργεστρέλης (30 μg/150 μg) αυξάνει την κάθαρση της λαμοτριγίνης κατά δύο φορές περίπου, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα λαμοτριγίνης. Μετά από τιτλοποίηση και προκειμένου να διατηρηθεί το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι πιθανό να πρέπει να αυξηθούν οι δόσεις συντήρησης της λαμοτριγίνης (μέχρι δύο φορές). Κατά τη διάρκεια της εβδομάδας κατά την οποία η ασθενής δεν λαμβάνει αντισυλληπτικό χάπι, έχει παρατηρηθεί διπλασιασμός των επιπέδων της λαμοτριγίνης. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χορηγούμενη δόση. Για το λόγο αυτό, σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο χρήσης αντισυλληπτικών χαπιών που δεν περιλαμβάνουν «εβδομάδα χωρίς χάπι» (για παράδειγμα, συνεχή ορμονικά αντισυλληπτικά ή μη ορμονικές μέθοδοι, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Έναρξη ορμονικών αντισυλληπτικών σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν δόσεις συντήρησης λαμοτριγίνης αλλά ΟΧΙ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης

Η δόση συντήρησης της λαμοτριγίνης θα πρέπει στις περισσότερες περιπτώσεις να αυξηθεί μέχρι και δύο φορές (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Ταυτόχρονα με την έναρξη της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών συνιστάται αύξηση της δόσης της λαμοτριγίνης κατά 50 έως 100 mg ημερησίως την εβδομάδα, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του κάθε ασθενούς. Η αύξηση της δοσολογίας δεν θα πρέπει να υπερβεί το ρυθμό αυτό, εκτός εάν από την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς κρίνεται απαραίτητη η ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η βασική συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στον ορό του αίματος δεν μεταβάλλεται, συνιστάται, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών, η μέτρηση των επιπέδων της λαμοτριγίνης στον ορό. Αν είναι απαραίτητο η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί. Σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά που περιλαμβάνουν μια εβδομάδα ανενεργούς θεραπείας («εβδομάδα χωρίς χάπι») η μέτρηση των επιπέδων της λαμοτριγίνης πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της 3ης εβδομάδας της ενεργούς θεραπείας, δηλαδή από την 15η έως την 21η μέρα λήψης του χαπιού. Επομένως θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χρήσης αντισύλληψης χωρίς εβδομάδα ελεύθερης χαπιού, ως πρώτης γραμμής θεραπείας (για παράδειγμα, συνεχή ορμονική αντισύλληψη ή εφαρμογή μη ορμονικών μεθόδων, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Διακοπή της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη δόσεις συντήρησης της λαμοτριγίνης αλλά ΟΧΙ επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης

Η δόση συντήρησης της λαμοτριγίνης θα πρέπει στις περισσότερες περιπτώσεις να μειωθεί μέχρι 50% (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Συνιστάται η σταδιακή μείωση της ημερήσιας δόσης της λαμοτριγίνης κατά 50-100 mg την εβδομάδα (με ρυθμό που δεν ξεπερνά το 25% της ολικής ημερήσιας δόσης ανά εβδομάδα) σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων, εκτός αν από την κλινική

ανταπόκριση της ασθενούς απαιτείται διαφορετική προσέγγιση. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η βασική συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στον ορό του αίματος δεν μεταβάλλεται, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων της λαμοτριγίνης στον ορό τόσο πριν όσο και μετά τη διακοπή της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών. Σε γυναίκες που επιθυμούν να διακόψουν τη λήψη ενός ορμονικού αντισυλληπτικού που περιλαμβάνει μια εβδομάδα ανενεργούς θεραπείας («εβδομάδα χωρίς χάπι») η μέτρηση των επιπέδων της λαμοτριγίνης πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της 3ης εβδομάδας της ενεργούς θεραπείας, δηλαδή από την 15η έως την 21η μέρα λήψης του χαπιού. Δείγματα για τη μέτρηση των επιπέδων της λαμοτριγίνης μετά την οριστική διακοπή του αντισυλληπτικού χαπιού δεν πρέπει να συλλέγονται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά τη διακοπή του χαπιού.

Έναρξη της λαμοτριγίνης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να ακολουθεί τις γενικές συστάσεις που περιγράφονται στους πίνακες.

Έναρξη και διακοπή της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν δόσεις συντήρησης της λαμοτριγίνης MAZI ME επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης

Είναι πιθανό να μην είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της λαμοτριγίνης στη συνιστώμενη δόση συντήρησης.

Χρήση με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση στη συνιστώμενη κλιμάκωση της δόσης της λαμοτριγίνης όταν η λαμοτριγίνη προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία αταζαναβίρης/ριτοναβίρης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη δόσεις συντήρησης λαμοτριγίνης και δεν λαμβάνουν επαγωγείς γλυκουρονίδωσης, η δόση της λαμοτριγίνης μπορεί να χρειαστεί αύξηση εάν προστεθεί αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, ή μείωση εάν διακοπεί η αταζαναβίρη/ριτοναβίρη. Τα επίπεδα λαμοτριγίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν και κατά τη διάρκεια 2 εβδομάδων μετά την έναρξη ή τη διακοπή της αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, για να διαπιστωθεί εάν χρειάζεται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρήση με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση στη συνιστώμενη κλιμακωτή αύξηση της δόσης της λαμοτριγίνης όταν η λαμοτριγίνη προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία λοπιναβίρης/ριτοναβίρης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη δόσεις συντήρησης λαμοτριγίνης και δεν λαμβάνουν επαγωγείς γλυκουρονίδωσης, η δόση της λαμοτριγίνης μπορεί να χρειαστεί αύξηση εάν προστεθεί λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ή μείωση εάν διακοπεί η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Τα επίπεδα λαμοτριγίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν και κατά τη διάρκεια 2 εβδομάδων μετά την έναρξη ή τη διακοπή της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, για να διαπιστωθεί εάν χρειάζεται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης που να παρεκκλίνει του συνιστώμενου προγράμματος. Η φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης δεν διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας και σε νεότερους πληθυσμούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χορήγηση του Lamictal σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Οι αρχικές δόσεις της λαμοτριγίνης σε ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας θα πρέπει να χορηγούνται ανάλογα με τα συγχορηγούμενα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς. Μειωμένες δόσεις λαμοτριγίνης συντήρησης μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια (βαθμός B κατά Child-Pugh) και σοβαρή (βαθμός C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία η αρχική δόση, η δόση συντήρησης και αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης θα πρέπει να μειωθούν κατά 50% και 75% περίπου, αντίστοιχα. Η αύξηση της δοσολογίας και οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση των ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματικό εξάνθημα

Υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων δερματικών αντιδράσεων, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των οκτώ πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με λαμοτριγίνη. Η πλειονότητα των εξανθημάτων αφορά σε ήπια και παροδικά εξανθήματα, αν και έχουν αναφερθεί και περιστατικά σοβαρών εξανθημάτων που αιτίτησαν την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και τη διακοπή της θεραπείας με λαμοτριγίνη. Τα περιστατικά αυτά περιελάμβαναν εξανθήματα δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, όπως το σύνδρομο Stevens–Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και η Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), γνωστή επίσης και ως σύνδρομο υπερευαισθησίας (HSS) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ενήλικες που συμμετείχαν σε μελέτες, οι οποίες έκαναν χρήση των ισχυουσών συστάσεων για τις δόσεις λαμοτριγίνης, η εμφάνιση σοβαρών εξανθημάτων σε ασθενείς με επιληψία παρουσιάζει συχνότητα 1 στους 500. Περίπου τα μισά από τα περιστατικά αυτά έχουν καταγραφεί σαν σύνδρομο Stevens–Johnson (1 στα 1000). Σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με διπολική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών δερματικών εξανθημάτων είναι περίπου 1 στα 1000.

Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών δερματικών εξανθημάτων είναι μεγαλύτερος στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Διαθέσιμα δεδομένα από διάφορες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης εξανθημάτων που σχετίζονται με εισαγωγή παιδιών στο νοσοκομείο κυμαίνεται από 1 στα 300 έως 1 στα 100.

Στα παιδιά, η αρχική εμφάνιση εξανθήματος μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως λοίμωξη, οι γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους την πιθανότητα αντίδρασης στη θεραπεία με λαμοτριγίνη κατά την εκδήλωση εξανθήματος και τυρετού τις οκτώ πρώτες εβδομάδες.

Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης εξανθήματος φαίνεται να συνδέεται στενά με:

- αυξημένες αρχικές δόσης λαμοτριγίνης και υπέρβαση του δοσολογικού σχήματος αύξησης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.2)
- συγχορήγηση βαλπροϊκού (βλέπε παράγραφο 4.2)

Ιδιαίτερη προσοχή εφιστάται επίσης και κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό αλλεργίας ή εξανθημάτων σε άλλα ΑΕΦ, εφόσον η συχνότητα μη σοβαρών εξανθημάτων μετά τη θεραπεία με λαμοτριγίνη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς χωρίς παρόμοιο ιστορικό.

Όλοι οι ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) που παρουσιάζουν εξάνθημα πρέπει να παρακολουθηθούν έγκαιρα και η θεραπεία με Lamictal να διακοπεί άμεσα, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι το εξάνθημα δεν σχετίζεται με τη θεραπεία με λαμοτριγίνη. Δεν συνιστάται η επανέναρξη της θεραπείας με Lamictal σε ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή εξαιτίας της εμφάνισης εξανθήματος, παρά μόνο εάν τα πιθανά

οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σύνδρομο Stevens–Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ή Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) με τη χρήση λαμοτριγίνης, η θεραπεία με λαμοτριγίνη δεν πρέπει να επαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή ποτέ.

Έχει επίσης αναφερθεί η εμφάνιση εξανθήματος στο πλαίσιο συνδρόμου υπερευαισθησίας, το οποίο εκδηλώνεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα του προσώπου, αιματολογικές και ηπατικές διαταραχές και ασηπτική μηνιγγίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο παρουσιάζει ένα πλατύ εύρος κλινικής σοβαρότητας και μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και πολυοργανική ανεπάρκεια. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι αρχικές ενδείξεις υπερευαισθησίας (για παράδειγμα πυρετός, λεμφαδενοπάθεια) μπορεί να εκδηλωθούν χωρίς να έχει εμφανιστεί εξάνθημα. Στην περίπτωση που τέτοιες ενδείξεις και συμπτώματα κάνουν την εμφάνιση τους πρέπει να εκτιμηθεί άμεσα η κατάσταση του ασθενούς και να διακοπεί η θεραπεία με Lamictal στην περίπτωση που δεν υπάρχει εναλλακτική αιτιολογία.

Η ασηπτική μηνιγγίτιδα ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά επανεμφανίστηκε σε ορισμένες περιπτώσεις κατά την επανέκθεση σε λαμοτριγίνη. Η επανέκθεση είχε ως αποτέλεσμα ταχεία επανεμφάνιση των συμπτωμάτων που συχνά ήταν σοβαρότερα. Η λαμοτριγίνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι την έχουν διακόψει λόγω ασηπτικής μηνιγγίτιδας σχετιζόμενη με προηγούμενη θεραπεία με λαμοτριγίνη.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH)

Έχει αναφερθεί HLH σε ασθενείς που λαμβάνουν λαμοτριγίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η HLH χαρακτηρίζεται από σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετός, εξάνθημα, νευρολογικά συμπτώματα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, κυτταροπενίες, υψηλή φερριτίνη ορού, υπερτριγλυκεριδαιμία και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και της πήκτικότητας. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται γενικά μέσα σε 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και η HLH μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα που συσχετίζονται με την HLH και θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με λαμοτριγίνη.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης HLH. Η λαμοτριγίνη θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, εκτός εάν μπορεί να τεκμηριωθεί εναλλακτική αιτιολογία.

Κλινική επιδείνωση και κίνδυνος αυτοκτονίας

Ιδεασμός αυτοκτονίας και αυτοκτονική συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ΑΕΦ για αρκετές ενδείξεις. Μία μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών με ΑΕΦ, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, έδειξε επίσης ελαφρά αυξημένο κίνδυνο ιδεασμού αυτοκτονίας και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για τη λαμοτριγίνη.

Επομένως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ιδεασμού αυτοκτονίας και αυτοκτονικής συμπεριφοράς και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν εμφανισθούν σημεία ιδεασμού αυτοκτονίας και αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, η επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και/ή η εμφάνιση αυτοκτονικότητας μπορεί να εμφανισθεί ανεξάρτητα αν λαμβάνουν ή όχι φάρμακα για την διπολική διαταραχή, περιλαμβανομένου του Lamictal. Επομένως οι ασθενείς που λαμβάνουν Lamictal για διπολική διαταραχή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κλινική επιδείνωση

(περιλαμβανομένης της ανάπτυξης νέων συμπτωμάτων) και αυτοκτονικότητα, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια μεταβολών της δόσης. Ορισμένοι ασθενείς όπως αυτοί με ιστορικό αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων, νεαροί ενήλικες και ασθενείς που εμφάνισαν σημαντικό βαθμού ιδεασμό αυτοκτονίας πριν από την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος, περιλαμβανομένης της πιθανότητας διακοπής της θεραπείας, σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινική επιδείνωση (περιλαμβανομένης της ανάπτυξης νέων συμπτωμάτων) και/ή εμφάνιση αυτοκτονικού ιδεασμού/συμπεριφοράς, ιδιαίτερα εάν αυτά τα συμπτώματα είναι σοβαρά, απότομα ως προς την έναρξη, ή δεν ήταν μέρος των συμπτωμάτων με τα οποία εμφανίστηκε ο ασθενής.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Επιδράσεις των ορμονικών αντισυλληπτικών στην αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης
Η χρήση συνδυασμού αιθυνυλοιστραδιόλης/λεβονοργεστρέλης (30 µg/150 µg) αυξάνει την κάθαρση της λαμοτριγίνης κατά δύο φορές περίπου, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Μείωση των επιπέδων της λαμοτριγίνης έχει συσχετιστεί με απώλεια του ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων. Μετά από τιτλοποίηση θα χρειαστεί στις περισσότερες περιπτώσεις να αυξηθούν οι δόσεις συντήρησης της λαμοτριγίνης (μέχρι δύο φορές) προκειμένου να διατηρηθεί το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Μετά τη διακοπή της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών η κάθαρση της λαμοτριγίνης μπορεί να υποδιπλασιαστεί. Αυξημένες συγκεντρώσεις λαμοτριγίνης μπορεί να σχετίζονται με δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το γεγονός οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν επαγωγή της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης, αλλά λαμβάνουν ορμονικό αντισυλληπτικό που περιλαμβάνει μια εβδομάδα ανενεργούς θεραπείας (για παράδειγμα μια «εβδομάδα χωρίς χάπι») μπορεί να εμφανιστούν κατά την εβδομάδα της ανενεργούς θεραπείας σταδιακές παροδικές αυξήσεις των επιπέδων της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.2). Μεταβολές των επιπέδων της λαμοτριγίνης αυτού του μεγέθους μπορεί να σχετίζονται με ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Επομένως, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο χρήσης αντισυλληπτικών χαπιών που δεν περιλαμβάνουν «εβδομάδα χωρίς χάπι», (για παράδειγμα, συνεχή ορμονικά αντισυλληπτικά ή μη ορμονικές μέθοδοι).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ άλλων χορηγούμενων από του στόματος αντισυλληπτικών ή θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης και της λαμοτριγίνης δεν έχουν μελετηθεί, αν και είναι πιθανόν οι θεραπείες αυτές να επηρεάζουν με τον ίδιο τρόπο τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της λαμοτριγίνης.

Επιδράσεις της λαμοτριγίνης στην αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε 16 υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η συνδυαστική χρήση λαμοτριγίνης και ορμονικού αντισυλληπτικού (συνδυασμός αιθυνυλοιστραδιόλης/λεβονοργεστρέλης) έχει σαν αποτέλεσμα ήπια αύξηση της κάθαρσης της λεβονοργεστρέλης και αλλαγές στην FSH και LH του ορού (βλέπε παράγραφο 4.5). Η επίδραση των αλλαγών αυτών στον ωορρηκτικό κύκλο των ωοθηκών δεν είναι γνωστή. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα οι παραπάνω αλλαγές σε ασθενείς που λαμβάνουν ορμονικά σκευάσματα μαζί με λαμοτριγίνη, να έχουν σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε αλλαγές στον τύπο της εμμηνου ρύσεως, π.χ. αιμορραγία μεταξύ των κύκλων.

Διυδροφολική ρεδουκτάση

Η λαμοτριγίνη αναστέλλει σε μικρό βαθμό τη δράση της διυδροφολικής ρεδουκτάσης και για το λόγο αυτό παρατεταμένη θεραπεία με λαμοτριγίνη μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό του φολικού

(βλέπε παράγραφο 4.6). Ωστόσο, παρατεταμένη θεραπεία με λαμοτριγίνη δεν προκάλεσε μέσα σε 1 χρόνο σημαντικές αλλαγές στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, στο μέσο όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή στη συγκέντρωση του φολικού στον ορό ή στα ερυθρά αιμοσφαίρια ή μέσα σε 5 χρόνια αλλαγές στη συγκέντρωση του φολικού στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, οι συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης στο πλάσμα δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές. Ωστόσο και εφόσον αναμένεται συσσώρευση του μεταβολίτη της γλυκουρονίδωσης, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια.

Ασθενείς που λαμβάνουν και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμοτριγίνη

Το Lamictal δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμοτριγίνη χωρίς τη συμβουλή του θεράποντος ιατρού.

ΗΚΓ τύπου Brugada

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμοτριγίνη έχει αναφερθεί αρρυθμιογόνος ανωμαλία ST-T και τυπικό ΗΚΓ μοτίβο Brugada. Η χρήση της λαμοτριγίνης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada.

Ανάπτυξη στα παιδιά

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της λαμοτριγίνης στην ανάπτυξη, την σεξουαλική ωρίμανση και την νοητική και συναισθηματική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς στα παιδιά.

Προφυλάξεις που σχετίζονται με επιληπτικούς ασθενείς.

Όπως και με άλλα ΑΕΦ, η απότομη διακοπή του Lamictal μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Εκτός από την περίπτωση που για λόγους ασφαλείας (π.χ. εμφάνιση εξανθήματος) απαιτείται απότομη διακοπή του Lamictal, η δόση του Lamictal πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά μέσα σε χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων.

Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές σοβαρών σπασμωδικών κρίσεων, συμπεριλαμβανομένου του status epilepticus που μπορεί να οδηγήσουν σε ραβδομύλυση, πολυοργανική δυσλειτουργία και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη με θανατηφόρα ορισμένες φορές έκβαση. Παρόμοια περιστατικά έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της λαμοτριγίνης.

Μπορεί να παρατηρηθεί κλινικά σημαντική επιδείνωση της συχνότητας των κρίσεων αντί της βελτίωσης. Σε ασθενείς με περισσότερες του ενός είδους επιληπτικές κρίσεις, το παρατηρούμενο όφελος του ελέγχου για ένα είδος κρίσης πρέπει να ζυγίζεται έναντι οποιασδήποτε παρατηρούμενης επιδείνωσης σε κάποιο άλλο είδος κρίσης.

Οι μυοκλονικοί σπασμοί μπορεί να επιδεινωθούν με τη λαμοτριγίνη.

Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ανταποκρίσεις στο συνδυασμό με ενζυμικούς επαγωγείς είναι μικρότερες από τον συνδυασμό με μη ενζυμικούς αντιεπιληπτικούς παράγοντες. Ο λόγος δεν είναι σαφής.

Στα παιδιά που λαμβάνουν λαμοτριγίνη για την αντιμετώπιση των τυπικών αφαιρέσεων, η αποτελεσματικότητα μπορεί να μην διατηρείται σε όλους τους ασθενείς.

Προφυλάξεις που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών

Η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα παιδιών και εφήβων με μείζονα καταθλιπτική και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές σχετίζεται με αυξημένες αυτοκτονικές σκέψεις και αυτοκτονική συμπεριφορά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Οι ουριδίνιο 5'-διφωσφο (UDP)-γλυκουρονυλ-τρανσφεράσες (UGTs) έχουν ταυτοποιηθεί σαν τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης. Τα φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν τη γλυκουρονίδωση μπορεί, επομένως, να επηρεάσουν την εμφανή κάθαρση της λαμοτριγίνης. Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του ενζύμου κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), οι οποίοι είναι επίσης γνωστοί για την επαγωγή των UGTs, μπορούν επίσης να ενισχύσουν το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης.

Αυτά τα φάρμακα που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό της λαμοτριγίνης, περιγράφονται στον Πίνακα 6. Ειδική καθοδήγηση για τη δοσολογία αυτών των φαρμάκων παρέχεται στη Παράγραφο 4.2.

Πίνακας 6: Επίδρασεις άλλων φαρμάκων στη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης

Φάρμακα που αναστέλλουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	Φάρμακα που επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης	Φάρμακα που δεν αναστέλλουν ή επάγουν σημαντικά τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης
Βαλπροϊκό	Φαινυτοΐνη	Οξυκαρβαζεπίνη
	Καρβαμαζεπίνη	Φελβαμίδιο
	Φαινοβαρβιτόνη	Γαβαπεντίνη
	Πριμιδόνη	Λεβετιρακετάμη
	Ριφαμπικίνη	Πρεγαβαλίνη
	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	Τοπιραμάτη
	Συνδυασμός αιθυλοιστραδιόλης/λεβονοργεστρέλης**	Ζονισαμίδη
	Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη*	Λίθιο
		Βουπροπιόνη
		Ολανζαπίνη
		Αριπιπραζόλη
		Λακωσαμίδη
		Περαμπανέλη

* Για καθοδήγηση σχετικά με τη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2)

** Δεν έχουν μελετηθεί άλλα χορηγούμενα από του στόματος αντισυλληπτικά και HRT θεραπείες, αν και μπορεί να επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της λαμοτριγίνης με παρόμοιο τρόπο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η λαμοτριγίνη προκαλεί κλινικά σημαντική αύξηση ή αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Η λαμοτριγίνη μπορεί να επάγει τον ίδιο το μεταβολισμό της, αλλά η επίδραση αυτή είναι ήπια και απίθανο να επιφέρει σημαντικές κλινικές συνέπειες.

Αλληλεπιδράσεις με αντιεπιληπτικά φάρμακα

Το βαλπροϊκό, το οποίο αναστέλλει τη γλυκουρονίδωση της λαμοτριγίνης, μειώνει το μεταβολισμό της και σχεδόν διπλασιάζει το μέσο χρόνο ημίσειας ζωής της. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με βαλπροϊκό, πρέπει να εφαρμόζεται το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συγκεκριμένα ΑΕΦ (όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτόνη και η πριμιδόνη), τα οποία ενεργοποιούν ένζυμα του κυτοχρώματος P450 επάγουν, επίσης, τις UTGs και επομένως, ενισχύουν το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη ή πριμιδόνη, θα πρέπει να εφαρμόζεται το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη και μετά την έναρξη της θεραπείας με λαμοτριγίνη υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη, αταξία, διπλωπία, θολή όραση και ναυτία. Οι αντιδράσεις αυτές συνήθως εξαφανίζονται μετά τη μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και κατά τη διάρκεια μιας μελέτης για τη λαμοτριγίνη και την οξυκαρβαζεπίνη σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, αλλά τα αποτελέσματα μείωσης της δοσολογίας δεν μελετήθηκαν.

Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές μειωμένων επιπέδων λαμοτριγίνης, όταν η λαμοτριγίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με οξυκαρβαζεπίνη. Ωστόσο, σε μια προοπτική μελέτη με υγιείς ενήλικες εθελοντές που λάμβαναν δόσεις 200 mg λαμοτριγίνης και 1200 mg οξυκαρβαζεπίνης, η οξυκαρβαζεπίνη δεν επηρέασε το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και η λαμοτριγίνη δεν επηρέασε τον μεταβολισμό της οξυκαρβαζεπίνης. Επομένως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία οξυκαρβαζεπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το θεραπευτικό σχήμα για συμπληρωματική θεραπεία λαμοτριγίνης χωρίς βαλπροϊκό και χωρίς επαγωγείς της γλυκουρονίδωσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση felbamate (1200 mg δύο φορές ημερησίως) και λαμοτριγίνης (100 mg δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες) δεν φάνηκε να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης.

Με βάση μια αναδρομική ανάλυση των επιπέδων της λαμοτριγίνης στο πλάσμα ασθενών που λάμβαναν λαμοτριγίνη με και χωρίς γαβαπεντίνη, η γαβαπεντίνη δεν φαίνεται να μεταβάλλει την κάθαρση της λαμοτριγίνης.

Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις της λεβετιρακετάμης και της λαμοτριγίνης εκτιμήθηκαν μελετώντας τα επίπεδα και των δύο αυτών παραγόντων στον ορό, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η λαμοτριγίνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης και ότι η λεβετιρακετάμη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης.

Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της λαμοτριγίνης δεν επηρεάζονται από ταυτόχρονη χορήγηση πρεγκαμπαλίνης (200 mg, 3 φορές ημερησίως). Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη λαμοτριγίνη και στην πρεγκαμπαλίνη.

Η τοπιραμάτη δεν προκάλεσε μεταβολή στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στο πλάσμα. Η χορήγηση της λαμοτριγίνης είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της τοπιραμάτης κατά 15%.

Σε μια μελέτη με ασθενείς με επιληψία, η ταυτόχρονη χορήγηση ζονισαμίδης (200 έως 400 mg/ημέρα) και λαμοτριγίνης (150 έως 500 mg/ημέρα) για 35 ημέρες δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης.

Οι συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση λακοσαμίδης (200, 400 ή 600 mg/ημέρα) σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες που διερεύνησαν τη συμπληρωματική χορήγηση περαμπανέλης σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και πρωτοπαθώς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις, η πιο υψηλή δόση περαμπανέλης που αξιολογήθηκε (12 mg/ημέρα) αύξησε την κάθαρση της λαμοτριγίνης κατά λιγότερο από 10%. Η επίδραση αυτού του μεγέθους δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Αν και έχουν αναφερθεί αλλαγές στις συγκεντρώσεις άλλων ΑΕΦ στο πλάσμα, ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν δείξει οποιαδήποτε στοιχεία ότι η λαμοτριγίνη επηρεάζει τις συγκεντρώσεις συγχορηγούμενων ΑΕΦ στο πλάσμα. Δεδομένα από μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λαμοτριγίνη δεν εκτοπίζει άλλα ΑΕΦ από τις θέσεις πρόσδεσης σε πρωτεΐνες.

Αλληλεπιδράσεις με άλλους ψυχοδραστικούς παράγοντες

Η φαρμακοκινητική του λιθίου σε 20 υγιείς εθελοντές που λάμβαναν 2 g άνυδρου γλυκονικού λιθίου δύο φορές ημερησίως επί 6 ημέρες, δεν επηρεάστηκε από ταυτόχρονη λήψη 100 mg λαμοτριγίνης ημερησίως.

Πολλαπλές χορηγούμενες εκ του στόματος δόσεις βουπροπιόνης δεν είχαν στατιστικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης λαμοτριγίνης σε 12 άτομα και οδήγησαν σε μικρή αύξηση του AUC του γλυκουρονιδίου της λαμοτριγίνης.

Σε μια μελέτη με υγιείς ενήλικες εθελοντές, 15 mg ολανζαπίνης οδήγησαν σε μείωση του AUC και C_{max} της λαμοτριγίνης κατά 24% και 20% κατά μέσο όρο, αντίστοιχα. Μια επίδραση αυτού του μεγέθους δεν είναι αναμενόμενο να έχει κλινική σχετικότητα. Η χορήγηση 200 mg λαμοτριγίνης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Πολλαπλές χορηγούμενες από του στόματος δόσεις λαμοτριγίνης 400 mg ημερησίως σε 14 υγιείς ενήλικες εθελοντές δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης 2 mg ρισπεριδόνης. Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση 2 mg ρισπεριδόνης και λαμοτριγίνης, 12 από τους 14 εθελοντές παρουσίασαν υπνηλία, ενώ 1 από τους 20 ασθενείς που έλαβαν μόνο ρισπεριδόνη και κανένα από αυτούς που έλαβαν μόνο λαμοτριγίνη δεν εμφάνισε υπνηλία.

Σε μία μελέτη με 18 ενήλικες ασθενείς με διπολική διαταραχή I, που ελάμβαναν καθιερωμένο σχήμα λαμοτριγίνης (100-400 mg/ημέρα), οι δόσεις της αριπιπραζόλης αυξήθηκαν από 10 mg/ημέρα προς ένα στόχο 30 mg/ημέρα σε μία περίοδο 7 ημερών και συνέχισαν άπαξ ημερησίως για επιπλέον 7 ημέρες. Παρατηρήθηκε μία μέση μείωση περίπου 10% στην C_{max} και AUC της λαμοτριγίνης. Μία δράση αυτού του μεγέθους δεν αναμένεται να έχει κλινικές επιπτώσεις.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι ο σχηματισμός του κύριου μεταβολίτη της λαμοτριγίνης, του 2-N-γλυκουρονιδίου, αναστάληκε ελάχιστα μετά από ταυτόχρονη επώαση με αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, κλοναζεπάμη, αλοπεριδόλη ή λοραζεπάμη. Τα πειράματα αυτά έδειξαν επίσης ότι ο μεταβολισμός της λαμοτριγίνης δεν ήταν πιθανόν να αναστέλλεται από την κλοζαπίνη, τη φλουοξετίνη, τη φαινελζίνη, τη ρισπεριδόνη, τη σετραλίνη ή την τραζοδόνη. Επιπρόσθετα, μια μελέτη του μεταβολισμού της βουφουραλόλης στην οποία χρησιμοποιήθηκαν παρασκευάσματα μικροσωμάτων ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι η λαμοτριγίνη δεν οδηγεί σε μείωση της κάθαρσης των φαρμάκων που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο από το CYP2D6.

Αλληλεπιδράσεις με ορμονικά αντισυλληπτικά

Επίδραση ορμονικών αντισυλληπτικών στη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης

Σε μια μελέτη με 16 γυναίκες εθελοντές, η χορήγηση συνδυαστικής δόσης 30 µg αιθυνολοιστραδιόλης/150 µg λεβονοργεστρέλης σε ένα χορηγούμενο από του στόματος αντισυλληπτικό χάπι είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της κάθαρσης της λαμοτριγίνης κατά περίπου δύο φορές, με συνέπεια τη μείωση των AUC και C_{max} της κατά μέσο όρο 52% και 39%, αντίστοιχα. Η συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στον ορό του αίματος αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της εβδομάδας της ανενεργούς θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της «εβδομάδας χωρίς χάπι»), κατά την οποία παρατηρήθηκε διπλάσια συγκέντρωση της λαμοτριγίνης πριν από τη λήψη της δόσης στο τέλος της εβδομάδας της ανενεργούς θεραπείας από ότι κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή των οδηγιών κλιμάκωσης της συνιστώμενης δόσης της λαμοτριγίνης αποκλειστικά με βάση τη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών, ωστόσο, η δόση συντήρησης της λαμοτριγίνης θα πρέπει στις περισσότερες περιπτώσεις να αυξηθεί ή να μειωθεί κατά την έναρξη ή τη διακοπή της λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επίδραση της λαμοτριγίνης στη φαρμακοκινητική των ορμονικών αντισυλληπτικών

Σε μια μελέτη με 16 γυναίκες εθελοντές, η χορήγηση δόσης 300 mg λαμοτριγίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της αιθυνολοιστραδιόλης, η οποία αποτελεί συστατικό των συνδυασμένων από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών χαπιών. Παρατηρήθηκε μέτρια αύξηση στην από του στόματος κάθαρση της λεβονοργεστρέλης με αποτέλεσμα τη μείωση των AUC και C_{max} της λεβονοργεστρέλης κατά μέσο όρο 19% και 12%, αντίστοιχα. Η μέτρηση της FSH, της LH και της οιστραδιόλης του ορού κατά τη διάρκεια της μελέτης υπέδειξε μερική απώλεια της καταστολής της ορμονικής δραστηριότητας των ωοθηκών μερικών γυναικών, αν και η μέτρηση της προγεστερόνης του ορού υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει καμία ορμονική ένδειξη ωορρηξίας σε καμία από τις 16 αυτές γυναίκες. Η επίδραση της μέτριας αυτής αύξησης της κάθαρσης της λεβονοργεστρέλης και των αλλαγών στα επίπεδα της FSH και LH του ορού στην ωορρηκτική δραστηριότητα των ωοθηκών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η επίδραση άλλων δόσεων της λαμοτριγίνης εκτός από 300 mg ημερησίως δεν έχει μελετηθεί και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλα ορμονικά σκευάσματα για γυναίκες.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μια μελέτη με 10 άνδρες εθελοντές, η ριφαμπικίνη αύξησε την κάθαρση της λαμοτριγίνης και μείωσε το χρόνο ημίσειας ζωής της λαμοτριγίνης λόγω της ενεργοποίησης των ηπατικών ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη γλυκουρονίδωσή της. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ριφαμπικίνη, θα πρέπει να εφαρμοστεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη υποδιπλασίασαν περίπου τη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στο πλάσμα, πιθανότατα λόγω ενεργοποίησης της γλυκουρονίδωσης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, πρέπει να εφαρμοστεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μία μελέτη υγιών ενηλίκων εθελοντών, η αταζαναβίρη/ριτοναβίρη (300 mg/100 mg) χορηγούμενη για 9 ημέρες μείωσε την AUC και την C_{max} της λαμοτριγίνης στο πλάσμα (μονή δόση 100 mg) κατά μέσο όρο 32% και 6% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, πρέπει να χρησιμοποιείται το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεδομένα από *in vitro* αξιολόγηση υποδεικνύουν ότι η λαμοτριγίνη, αλλά όχι ο N(2)-γλουκουρονιδικός μεταβολίτης, είναι αναστολέας του Οργανικού Κατιονικού Μεταφορέα 2 (OCT 2) σε δυναμικά κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η λαμοτριγίνη είναι ένας αναστολέας του OCT 2, με τιμή IC₅₀ 53,8 µM. Η συγχορήγηση λαμοτριγίνης με

φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τα νεφρά τα οποία είναι υποστρώματα του OCT 2 (π.χ μετοφορμίνη, γκαμπαπεντίνη και βαρενικλίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η κλινική σημασία αυτού δεν έχει καθοριστεί σαφώς, ωστόσο πρέπει να δίδεται προσοχή στους ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κίνδυνοι που σχετίζονται γενικότερα με αντιεπιληπτικά φάρμακα

Γυναίκες που υπάρχει πιθανότητα να μείνουν έγκυες πρέπει να λάβουν συμβουλή από ειδικούς. Η αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται στην περίπτωση που μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για την επιληψία με ΑΕΦ, θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της θεραπείας με ΑΕΦ καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτικές κρίσεις με σοβαρές συνέπειες τόσο για τη γυναίκα όσο και για το κυοφορούμενο έμβρυο. Η μονοθεραπεία θα πρέπει να προτιμάται όταν αυτό είναι δυνατό διότι η θεραπεία με πολλά ΑΕΦ θα μπορούσε να σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών σε σχέση με τη μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με τη λαμοτριγίνη

Εγκυμοσύνη

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων για έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (περισσότερες από 8700) δεν υποδεικνύουν σημαντική αύξηση του κινδύνου για μείζονες συγγενείς διαμαρτίες περιλαμβανομένων των ανωμαλιών της στοματικής κοιλότητας. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Αν η θεραπεία με Lamictal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητη, συνιστάται η χρήση της χαμηλότερης δυνατής θεραπευτικής δόσης.

Η λαμοτριγίνη αναστέλλει ήπια τη δραστηριότητα της ρεδουκτάσης του διυδροφολικού οξέος και θα μπορούσε για το λόγο αυτό θεωρητικά να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής βλάβης λόγω μείωσης των επιπέδων του φολικού οξέος. Πρέπει να εξετάζεται η λήψη φολικού οξέος κατά τον προγραμματισμό της εγκυμοσύνης αλλά και στην αρχή της.

Φυσιολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της λαμοτριγίνης και/ή τη θεραπευτική επίδραση. Έχουν υπάρξει αναφορές για μειωμένα επίπεδα λαμοτριγίνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με πιθανό κίνδυνο απώλειας του ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων. Μετά τον τοκετό τα επίπεδα της λαμοτριγίνης μπορεί να αυξηθούν ραγδαία με αποτέλεσμα την εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Για το λόγο αυτό τα επίπεδα της λαμοτριγίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη αλλά και λίγο μετά τον τοκετό. Αν κριθεί απαραίτητο, η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στον ορό στα επίπεδα στα οποία βρισκόταν πριν την εγκυμοσύνη ή ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Επιπρόσθετα, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τον τοκετό.

Γαλουχία

Η λαμοτριγίνη αναφέρθηκε ότι διέρχεται στο μητρικό γάλα σε εξαιρετικά ευμετάβλητες συγκεντρώσεις, με αποτέλεσμα συνολικά επίπεδα λαμοτριγίνης σε νεογνά έως περίπου 50% της μητέρας. Επομένως, σε ορισμένα νεογνά που θηλάζουν, οι συγκεντρώσεις λαμοτριγίνης στον ορό μπορεί να προσεγγίσουν επίπεδα στα οποία εμφανίζονται φαρμακολογικές δράσεις.

Τα δυνητικά οφέλη από το θηλασμό θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του πιθανού κίνδυνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος. Εάν μία γυναίκα αποφασίσει να θηλάσει ενόσω βρίσκεται υπό θεραπεία με λαμοτριγίνη, το βρέφος θα πρέπει να παρακολουθείται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καταστολή, εξάνθημα και χαμηλή πρόσληψη σωματικού βάρους..

Γονιμότητα

Πειράματα σε ζώα δεν αποκάλυψαν μείωση της γονιμότητας προκαλούμενη από τη λαμοτριγίνη (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Εφόσον σε σχέση με την απόκριση στη θεραπεία με όλα τα ΑΕΦ παρατηρούνται διαφοροποιήσεις ανάλογα με τον ασθενή, οι ασθενείς που λαμβάνουν Lamictal για τη θεραπεία της επιληψίας θα πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους σχετικά με τα ειδικά θέματα οδήγησης και επιληψίας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δύο μελέτες με εθελοντές έχουν δείξει ότι η επίδραση της λαμοτριγίνης στο λεπτό συντονισμό του οπτικοκινητικού μηχανισμού, στην κίνηση των οφθαλμών, στην κίνηση του σώματος και στα υποκειμενικά φαινόμενα καταστολής δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες με λαμοτριγίνη έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις νευρολογικής φύσεως, όπως ζάλη και διπλωπία. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πριν οδηγήσουν ή χειριστούν κάποιο μηχανήμα θα πρέπει να δουν πώς τους επηρεάζει η θεραπεία με Lamictal.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για ενδείξεις επιληψίας και διπολικής διαταραχής βασίζονται σε διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και άλλη κλινική εμπειρία και παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Οι κατηγορίες συχνότητας εξάγονται από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία σε επιληψία (προσδιορίζονται με [†]) και διπολική διαταραχή (προσδιορίζονται με [§])). Όπου οι κατηγορίες συχνότητας διαφέρουν μεταξύ δεδομένων από κλινικές μελέτες σε επιληψία και διπολική διαταραχή, παρουσιάζεται η πιο συντηρητική συχνότητα. Ωστόσο, όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι κατηγορίες συχνότητας έχουν ληφθεί από άλλη κλινική εμπειρία.

Η παρακάτω συνθήκη χρησιμοποιείται για την κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος	Αιματολογικές ανωμαλίες ¹ περιλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λευκοπενίας, αναιμίας, θρομβοκυτοπενίας, πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναιμίας, ακοκκιοκυττάρωσης	Πολύ σπάνιες
	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (βλέπε παράγραφο 4.4)	Πολύ σπάνιες
	Λεμφαδενοπάθεια ¹	Μη γνωστές

Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος	Σύνδρομο υπερευαισθησίας ² (περιλαμβανομένων τέτοιων συμπτωμάτων όπως είναι ο πυρετός, η λεμφαδενοπάθεια, το οίδημα του προσώπου, οι ανωμαλίες του αίματος και του ήπατος, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, πολυοργανική ανεπάρκεια) Υπογαμμασφαιριναιμία	Πολύ σπάνιες Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, τικ Εφιάλτες	Συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^{†§} Υπνηλία ^{†§} , ζάλη ^{†§} , τρόμος [†] , αϋπνία [†] , ταραχή [§] Αταξία [†] Νυσταγμός [†] Αστάθεια, κινητικές διαταραχές, επιδείνωση νόσου του Πάρκινσον ³ , εξτραπυραμιδικές διαταραχές, χορειαοθέτωση [†] , αύξηση συχνότητας επιληπτικών κρίσεων Ασηπτική μηνιγγίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία [†] , θάμβος οράσεως [†] Επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία [†] , έμετος [†] , διάρροια [†] , ξηροστομία [§]	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών	Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία ⁴ , αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικό εξάνθημα ^{5†§} Αλωπεκία Σύνδρομο Stevens–Johnson [§] Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα	Πολύ συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία [§] Αντιδράσεις προσομοιάζουσες με λύκο	Συχνές Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση [†] , πόνος [§] , πόνος στην πλάτη [§]	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ Οι αιματολογικές ανωμαλίες και η λεμφαδενοπάθεια μπορεί να σχετίζονται ή όχι με το σύνδρομο υπερευαισθησίας (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).

² Η εμφάνιση εξανθήματος έχει επίσης αναφερθεί ως μέρος ενός συνδρόμου υπερευαισθησίας, το οποίο εκδηλώνεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα του προσώπου και αιματολογικές και ηπατικές διαταραχές. Το σύνδρομο παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικής σοβαρότητας και μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και πολυοργανική ανεπάρκεια. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι αρχικές ενδείξεις υπερευαισθησίας (για παράδειγμα πυρετός, λεμφαδενοπάθεια) μπορεί να εκδηλωθούν χωρίς να έχει εμφανιστεί εξάνθημα. Στην περίπτωση που εμφανιστούν τέτοια σημεία και συμπτώματα η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμηθεί άμεσα και αν δεν υπάρχει εναλλακτική αιτιολογία να διακοπεί η θεραπεία με Lamictal.

³ Αυτές οι δράσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια άλλης κλινικής εμπειρίας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο του Parkinson έχουν υπάρξει αναφορές για το ότι η λαμοτριγίνη μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων της ασθένειας, καθώς και μεμονωμένες αναφορές εξωπυραμιδικών διαταραχών και χορειαθέτωσης σε ασθενείς χωρίς την υποκείμενη αυτή κατάσταση.

⁴ Η ηπατική δυσλειτουργία συνήθως σχετίζεται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλά έχουν αναφερθεί και μεμονωμένες περιπτώσεις χωρίς εμφανή συμπτώματα υπερευαισθησίας.

⁵ Σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες, παρατηρήθηκαν δερματικά εξανθήματα σε μέχρι και 8-12% των ασθενών που λάμβαναν λαμοτριγίνη και στο 5-6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα δερματικά εξανθήματα οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας με λαμοτριγίνη στο 2% των ασθενών. Το εξάνθημα, συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ως προς την εμφάνιση, γενικά εμφανίζεται εντός οκτώ εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και αποδράμει μετά τη διακοπή της λήψης του Lamictal (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί σοβαρά δυνητικά απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens–Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (σύνδρομο Lyell) και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS). Αν και η πλειονότητα των ασθενών επανακάμπτουν μετά την διακοπή της θεραπείας με λαμοτριγίνη, μερικοί ασθενείς παρουσίασαν μη αναστρέψιμες ουλές και έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές σχετιζόμενων θανάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης εξανθήματος φαίνεται να συνδέεται ισχυρά με:

- αυξημένες αρχικές δόσεις λαμοτριγίνης και υπέρβαση του συνιστώμενου σχήματος προοδευτικής αύξησης της δόσης της λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.2)
- συγχορήγηση βαλπροϊκού (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η εμφάνιση εξανθήματος έχει επίσης αναφερθεί στο πλαίσιο συνδρόμου υπερευαισθησίας, το οποίο εκδηλώνεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).

Έχουν υπάρξει αναφορές για μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με λαμοτριγίνη. Ο μηχανισμός με τον οποίον η λαμοτριγίνη επηρεάζει το μεταβολισμό του οστού δεν έχει προσδιορισθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Έχει αναφερθεί οξεία απορρόφηση δόσεων κατά 10 έως 20 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη θεραπευτική δόση, περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών. Η υπερδοσολογία σχετίζεται με συμπτώματα περιλαμβανόμενων του νυσταγμού, της αταξίας, της διαταραχής της συνείδησης, του σπασμού γενικευμένης επιληψίας και του κόματος. Διεύρυνση του QRS (καθυστέρηση ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας) έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που υπερδοσολογήθηκαν. Διεύρυνση της διάρκειας QRS σε περισσότερο από 100 msec μπορεί να σχετίζεται με σοβαρότερη τοξικότητα.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να λάβει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία. Εάν ενδείκνυται, πρέπει να εφαρμόζεται θεραπευτική αγωγή με σκοπό τη μείωση της απορρόφησης (ενεργός άνθρακας). Επιπλέον αντιμετώπιση πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ένδειξη. Δεν υπάρχει εμπειρία με την εφαρμογή αιμοκάθαρσης σαν θεραπεία της υπερδοσολογίας. Σε έξι εθελοντές με νεφρική ανεπάρκεια, το 20% της λαμοτριγίνης απομακρύνθηκε από το αίμα μετά από 4ώρη αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, κωδικός ATC: N03AX09.

Μηχανισμός δράσης

Τα αποτελέσματα φαρμακολογικών μελετών υποδηλώνουν ότι η λαμοτριγίνη αποτελεί έναν αναστολέα των ηλεκτροδυναμικών διαύλων νατρίου. Αναστέλλει την επαναλαμβανόμενη μεταγωγή σήματος μέσω των νευρώνων και την απελευθέρωση του γλουταμινικού (ενός νευροδιαβιβαστή που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων). Οι δράσεις αυτές είναι πιθανό να συμβάλουν στις αντισπασμωδικές ιδιότητες της λαμοτριγίνης.

Αντίθετα, οι μηχανισμοί με τους οποίους η λαμοτριγίνη εκδηλώνει τη θεραπευτική της δράση στη διπολική διαταραχή δεν έχουν επιβεβαιωθεί, αν και η αλληλεπίδραση της με τους ηλεκτροδυναμικούς διαύλους νατρίου είναι πιθανώς σημαντική.

Φαρμακοδυναμική δράση

Σε μελέτες σχεδιασμένες να εκτιμήσουν την επίδραση των φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη χορήγηση δόσεων 240 mg λαμοτριγίνης σε υγιείς εθελοντές δεν διέφεραν από αυτά που προέκυψαν με το εικονικό φάρμακο, ενώ τόσο η χορήγηση 1000 mg φαινυτοΐνης όσο και 10 mg διαζεπάμης είχε σαν αποτέλεσμα την παρεμπόδιση του συντονισμού των λεπτών κινήσεων των οφθαλμών και της κίνησης των οφθαλμών, την αύξηση της κίνησης του σώματος και την υποκειμενική καταστολή.

Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση εφάπαξ δόσεων 600 mg καρβαμαζεπίνης είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική παρεμπόδιση του συντονισμού των λεπτών κινήσεων των οφθαλμών και της κίνησης των οφθαλμών, ενώ παράλληλα οδήγησε σε αύξηση της κίνησης του σώματος και των καρδιακών παλμών, ωστόσο, τα αποτελέσματα της χορήγησης 150 mg και 300 mg λαμοτριγίνης δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε παιδιά ηλικίας 1 έως 24 μηνών

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συμπληρωματικής θεραπείας σε εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς ηλικίας 1 έως 24 μηνών, έχει αξιολογηθεί σε μία μικρή διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διακοπής της θεραπείας. Η θεραπεία άρχισε σε 177 άτομα με τιτλοποίηση του δοσολογικού σχήματος παρόμοια με αυτή παιδιών ηλικίας 2 έως 12 ετών. Τα δισκία λαμοτριγίνης 2 mg έχουν τη μικρότερη διαθέσιμη περιεκτικότητα, επομένως κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης σε ορισμένες περιπτώσεις προσαρμόστηκε το κανονικό δοσολογικό σχήμα, (για παράδειγμα, χορηγώντας ένα δισκίο 2 mg κάθε δεύτερη ημέρα, όταν η υπολογισθείσα δόση ήταν μικρότερη των 2 mg). Τα επίπεδα στον ορό μετρήθηκαν στο τέλος της 2^{ης} εβδομάδας τιτλοποίησης και η επακόλουθη δόση είτε μειώθηκε είτε δεν αυξήθηκε εάν η συγκέντρωση υπερέβη κατά 0,41 μg/mL την αναμενόμενη συγκέντρωση σε ενήλικες σε αυτό το χρονικό σημείο. Σε ορισμένους ασθενείς χρειάστηκε μείωση της δόσης έως 90% στο τέλος της 2^{ης} εβδομάδας. Τριάντα οκτώ άτομα που απάντησαν στη θεραπεία (> 40% μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων) τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή συνέχιση της λαμοτριγίνης. Η αναλογία ατόμων με αποτυχία της θεραπείας ήταν 84% (16/19 άτομα) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και 58% (11/19 άτομα) στο σκέλος της λαμοτριγίνης. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική: 26,3%, CI95% -2,6% < 50,2%, p=0,07.

Συνολικά 256 άτομα ηλικίας μεταξύ 1 και 24 μηνών εκτέθηκαν στη λαμοτριγίνη σε εύρος δόσης 1 έως 15 mg/kg/ημέρα μέχρι και 72 εβδομάδες. Το προφίλ ασφάλειας της λαμοτριγίνης στα παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 2 ετών, ήταν παρόμοιο με αυτό μεγαλύτερων παιδιών εκτός από ότι κλινικά σημαντική επιδείνωση των επιληπτικών κρίσεων (>=50%) αναφέρθηκε περισσότερο συχνά σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών (26%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά (14%).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο σύνδρομο Lennox-Gastaut

Δεν υπάρχουν δεδομένα για μονοθεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις σχετιζόμενες με σύνδρομο Lennox-Gastaut.

Κλινική αποτελεσματικότητα στην πρόληψη επεισοδίων διαταραχής της διάθεσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης στην πρόληψη των επεισοδίων διαταραχής της διάθεσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες.

Η κλινική μελέτη SCAB2003 ήταν μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη με χρήση διπλού εικονικού φαρμάκου και λίθιο τυχαιοποιημένη μελέτη σταθερής δόσης που διερεύνησε τη μακροχρόνια πρόληψη της υποτροπής και επανεμφάνισης της κατάθλιψης και/ή της μανίας σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει πρόσφατα ή παρουσιάζαν εκείνη τη χρονική περίοδο μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Μετά τη σταθεροποίηση των ασθενών με τη χορήγηση μονοθεραπείας με λαμοτριγίνη ή συμπληρωματικής θεραπείας, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πέντε ομάδες: λαμοτριγίνη (50, 200, 400 mg ημερησίως), λίθιο (επίπεδο στον ορό 0,8 έως 1,1 mMol/L) ή εικονικό φάρμακο για 76 εβδομάδες (18 μήνες) το μέγιστο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν “ο χρόνος μέχρι την παρέμβαση για επεισόδιο διαταραχής της διάθεσης [Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)]”, όπου οι παρεμβάσεις ήταν επιπρόσθετη φαρμακοθεραπεία ή ηλεκτροσόκ (ECT). Η μελέτη SCAB2006 είχε ένα παρόμοιο σχεδιασμό με τη μελέτη SCAB2003, αλλά διέφερε

από τη μελέτη SCAB2003 στην αξιολόγηση μιας ευέλικτης δόσης λαμοτριγίνης (100 έως 400 mg/ημέρα) και περιελάμβανε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει πρόσφατα ή παρουσίαζαν εκείνη τη χρονική περίοδο μανιακό επεισόδιο. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Περίληψη αποτελεσμάτων από μελέτες που ερευνούν την αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης στην πρόληψη των επεισοδίων διαταραχής της διάθεσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I

‘Ποσοστό’ ασθενών χωρίς σύμβαμα την εβδομάδα 76						
	Μελέτη SCAB2003 Διπολική τύπου I			Μελέτη SCAB2006 Διπολική τύπου I		
Κριτήριο εισαγωγής	Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο			Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο		
	Λαμοτριγίνη	Λίθιο	Εικονικό Φάρμακο	Λαμοτριγίνη	Λίθιο	Εικονικό φάρμακο
Χωρίς παρέμβαση	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Τιμή p δοκιμασίας Log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Χωρίς κατάθλιψη	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Τιμή p δοκιμασίας Log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Χωρίς μανία	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Τιμή p δοκιμασίας Log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Σε συμπληρωματικές αναλύσεις σχετικά με το χρόνο μέχρι το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο και το χρόνο μέχρι το πρώτο μανιακό/υπομανιακό ή μεικτό επεισόδιο, οι ασθενείς που λάμβαναν λαμοτριγίνη εμφάνισαν σημαντικά αργότερα το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ενώ η διαφορά σε ότι αφορά στο χρόνο έως το μανιακό/υπομανιακό ή μεικτό επεισόδιο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης σε συνδυασμό με σταθεροποιητές διάθεσης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Παιδιά (ηλικίας 10-12 ετών) και Έφηβοι (ηλικίας 13-17 ετών)

Μία πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη απόσυρσης, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λαμοτριγίνης IR ως επιπρόσθετη θεραπεία συντήρησης για την καθυστέρηση επεισοδίων διάθεσης σε αγόρια και κορίτσια παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) που είχαν διαγνωστεί με διπολική διαταραχή τύπου I και τα οποία είχαν εξάλειψη ή βελτίωση διπολικού επεισοδίου κατά τη θεραπεία με λαμοτριγίνη σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χορήγηση αντιψυχωσικών ή άλλων φαρμάκων σταθεροποίησης της διάθεσης. Το αποτέλεσμα της πρωταρχικής ανάλυσης της αποτελεσματικότητας (χρόνος εμφάνισης μίας διπολικής εκδήλωσης - TOBE) δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($p = 0,0717$), ως εκ τούτου η αποτελεσματικότητα δεν αποδείχθηκε. Επιπλέον, τα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια έδειξαν αυξημένη αναφορά αυτοκτονικών συμπεριφορών σε ασθενείς που έλαβαν λαμοτριγίνη: 5% (4 ασθενείς) στο σκέλος της λαμοτριγίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο 0 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μελέτη της επίδρασης της λαμοτριγίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα

Σε μια μελέτη με υγιείς ενήλικες εθελοντές εκτιμήθηκε η επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων λαμοτριγίνης (έως 400 mg ημερησίως) στην καρδιακή αγωγιμότητα με βάση ECG 12 απαγωγών. Δεν προέκυψε κλινικά σημαντική επίδραση της λαμοτριγίνης στο διάστημα QT συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λαμοτριγίνη απορροφάται ταχέως και πλήρως από το έντερο χωρίς την εμφάνιση του φαινομένου του μεταβολισμού της πρώτης διόδου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται περίπου 2,5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση της λαμοτριγίνης. Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης καθυστερεί ελαφρά όταν το φάρμακο λαμβάνεται μετά τη χορήγηση τροφής, αλλά ο βαθμός της απορρόφησης δεν επηρεάζεται. Παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις των μέγιστων συγκεντρώσεων στη σταθεροποιημένη κατάσταση μεταξύ των ασθενών, αλλά οι συγκεντρώσεις αυτές διαφέρουν σπάνια στον ίδιο ασθενή.

Κατανομή

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται περίπου στο 55%. Δεν είναι πιθανό η εκτόπιση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος να οδηγήσει σε τοξικότητα.

Ο όγκος κατανομής ανέρχεται στα 0,92 έως 1,22 L/kg.

Βιομετασχηματισμός

Οι UDP-γλυκουρονυλ-τρανσφεράσες έχουν ταυτοποιηθεί σαν τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης.

Η λαμοτριγίνη επάγει το μεταβολισμό της σε μέτριο βαθμό ανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η λαμοτριγίνη επηρεάζει τη φαρμακοκινητική άλλων ΑΕΦ και τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λαμοτριγίνης και των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P₄₅₀ είναι απίθανο να συμβούν.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση του πλάσματος σε υγιείς εθελοντές είναι περίπου 30 mL/min. Η κάθαρση της λαμοτριγίνης πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο με επακόλουθη απομάκρυνση της με τον συζευγμένο με γλυκουρονίδιο μεταβολίτη της από τα ούρα. Λιγότερο από το 10% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Μόνο 2% των συστατικών που σχετίζονται με τη λαμοτριγίνη απεκκρίνονται με τα κόπρανα. Η κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής δεν εξαρτώνται από τη δόση. Ο φαινομενικός χρόνος ημίσειας ζωής σε υγιείς εθελοντές εκτιμάται περίπου στις 33 ώρες (κυμαίνεται από 14 έως 103 ώρες). Σε μια μελέτη με ασθενείς που έπασχαν από σύνδρομο Gilbert η μέση φαινομενική κάθαρση εμφανίστηκε μειωμένη κατά 32% σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές, αλλά κυμαινόταν στο εύρος των φυσιολογικών τιμών του γενικού πληθυσμού.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της λαμοτριγίνης επηρεάζεται σημαντικά από συγχρηγούμενα φάρμακα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της μειώνεται σε 14 ώρες περίπου όταν χορηγείται με φάρμακα που επάγουν τη γλυκουρονίδωση όπως η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, ενώ αυξάνεται στις 70 ώρες κατά μέσο όρο όταν χορηγείται μόνο μαζί με βαλπροϊκό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης είναι γραμμική μέχρι τα 450 mg, που είναι και η μεγαλύτερη δόση που έχει δοκιμαστεί.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιά

Η κάθαρση της λαμοτριγίνης διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες με τις ανώτατες τιμές να παρουσιάζονται στα παιδιά κάτω των 5 ετών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της λαμοτριγίνης είναι γενικότερα μικρότερος στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες με μέση τιμή περίπου 7 ωρών, όταν συγχωρηγείται με φάρμακα που επάγουν ένζυμα, όπως η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη, ενώ αυξάνεται στις 45 έως 50 ώρες όταν συγχωρηγείται μόνο με βαλπροϊκό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεογνά ηλικίας 2 έως 26 μηνών

Σε 143 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 26 μηνών, βάρους 3 έως 16 kg, η κάθαρση μειώθηκε συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά του ίδιου βάρους σώματος, που έλαβαν παρόμοιες δόσεις από το στόμα ανά kg βάρους σώματος με παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών. Η μέσος χρόνος ημιζωής υπολογίστηκε στις 23 ώρες για νεογνά νεώτερα των 26 μηνών σε αγωγή με ενζυμικούς επαγωγείς, σε 136 ώρες όταν συγχωρηγήθηκε με βαλπροϊκό και σε 38 ώρες σε άτομα που αντιμετωπίστηκαν χωρίς ενζυμικούς επαγωγείς/αναστολείς. Η ενδοατομική μεταβλητότητα της κάθαρσης από του στόματος χορήγησης ήταν υψηλή στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών 2 έως 26 μηνών (47%). Τα προβλεπόμενα επίπεδα συγκέντρωσης στον ορό σε παιδιά 2 έως 26 μηνών ήταν γενικά στο ίδιο εύρος με αυτά μεγαλύτερων παιδιών, αν και υψηλότερα επίπεδα C_{max} είναι πιθανόν να παρατηρηθούν σε ορισμένα παιδιά με βάρος σώματος μικρότερο των 10 kg.

Ηλικιωμένοι

Τα αποτελέσματα πληθυσμιακών αναλύσεων φαρμακοκινητικής που περιλάμβαναν ηλικιωμένους και νέους ασθενείς με επιληψία οι οποίοι συμμετείχαν στις ίδιες μελέτες, δεν καταδεικνύουν αλλαγή της κάθαρσης της λαμοτριγίνης σε κλινικά σχετικό βαθμό. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων, η φαινόμενη κάθαρση παρουσιάζεται μειωμένη κατά 12% από 35 mL/min στην ηλικία των 20 ετών στα 31 mL/min στην ηλικία των 70 ετών. Η μείωση μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν της τάξεως του 10% και μειώθηκε από 41 σε νέους ασθενείς στα 37 mL/min σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης μελετήθηκε επίσης σε 12 υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg. Η τιμή της μέσης κάθαρσης στους ηλικιωμένους (0,39 mL/min/kg) κυμαίνεται στο εύρος των μέσων τιμών κάθαρσης (0,31 έως 0,65 mL/min/kg) που προέκυψαν από 9 μελέτες με μη ηλικιωμένους ενήλικες ασθενείς μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από 30 έως 450 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε είκοσι εθελοντές με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε άλλα 6 άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg λαμοτριγίνης. Οι μέσες τιμές της κάθαρσης ανήλθαν σε 0,42 mL/min/kg (για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), 0,33 mL/min/kg (για τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση) και 1,57 mL/min/kg (κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης), συγκριτικά με την τιμή των 0,58 mL/min/kg των υγιών εθελοντών. Οι μέσοι χρόνοι ημιζωής του πλάσματος ήταν 42,9 ώρες (στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), 57,4 ώρες (στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση) και 13,0 ώρες (κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης) συγκριτικά με 26,2 ώρες στους υγιείς εθελοντές. Κατά μέσο όρο, το 20% περίπου (εύρος 5,6 έως 35,1) της ποσότητας της λαμοτριγίνης που περιέχεται στο σώμα απομακρύνεται μετά από 4ωρη αιμοκάθαρση. Για αυτό τον πληθυσμό ασθενών οι αρχικές δόσεις της λαμοτριγίνης πρέπει να βασίζονται στα συγχωρηγούμενα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής. Μειωμένες δόσεις συντήρησης μπορεί να είναι αποτελεσματικές για ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης πραγματοποιήθηκε σε 24 άτομα με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας και σε 12 υγιείς εθελοντές οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Η

μέση φαινομενική κάθαρση της λαμοτριγίνης ήταν 0,31, 0,24 ή 0,10 mL/min/kg στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού A, B ή C (ταξινόμηση Child-Pugh) συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές των οποίων η κάθαρση ήταν 0,34 mL/min/kg. Η αρχική δόση, η προοδευτική αύξηση της δόσης και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι γενικότερα μειωμένη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην ανάπτυξη σε τρωκτικά και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν φαινόμενα τερατογενέσεων, ωστόσο, σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα ή παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα κλινικής έκθεσης παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους και καθυστέρηση στην οστεοποίηση του σκελετού. Εφόσον, λόγω της σοβαρότητας της τοξικότητας στη μητέρα που προκαλούσε η λαμοτριγίνη, δεν ήταν δυνατόν να μελετηθούν υψηλότερα επίπεδα έκθεσης σε ζώα, η πιθανή τερατογόνος δράση της λαμοτριγίνης δεν έχει μελετηθεί σε επίπεδα μεγαλύτερα από αυτά της κλινικής έκθεσης.

Σε αρουραίους, αυξημένη εμβρυϊκή αλλά και μεταγενετική θνησιμότητα παρατηρήθηκε από τη χορήγηση της λαμοτριγίνης κατά τη διάρκεια της όψιμης κύησης και της πρώτης μεταγενετικής περιόδου. Οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης.

Σε ανήλικους αρουραίους μετά την έκθεση σε δόσεις διπλάσιες της θεραπευτικής δόσης των ανήλικων ανθρώπων παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στην ικανότητα μάθησης με τη δοκιμασία Biel, μικρή καθυστέρηση στο βαλανοακροπροσθιαίο διαχωρισμό, κολπική διαστολή και μειωμένη μεταγενετική αύξηση του σωματικού βάρους στα ζώα της F1 γενιάς.

Τα πειράματα σε ζώα δεν αποκάλυψαν έκπτωση της γονιμότητας προκαλούμενη από τη λαμοτριγίνη. Η λαμοτριγίνη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του φολικού οξέος στα έμβρυα των αρουραίων. Η έλλειψη του φολικού οξέος σχετίζεται πιθανά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, τόσο στα πειραματόζωα, όσο και στον άνθρωπο.

Η λαμοτριγίνη είχε σαν αποτέλεσμα τη δόσοεξαρτώμενη αναστολή της λειτουργίας των ηλεκτροδυναμικών διαύλων hERG των ανθρώπινων εμβρυϊκών νεφρικών κυττάρων, ενώ η τιμή του IC50 παρουσιάστηκε κατά περίπου 9 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη θεραπευτική ελεύθερη συγκέντρωση. Η λαμοτριγίνη σε εκθέσεις περίπου διπλάσιες από τη μέγιστη θεραπευτική ελεύθερη συγκέντρωση δεν οδήγησε σε επιμήκυνση του QT σε πειραματόζωα. Σε μια κλινική μελέτη με υγιείς ενήλικες εθελοντές δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της λαμοτριγίνης στο διάστημα QT (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2, 5, 25, 50, 100 και 200 mg:

Ανθρακικό ασβέστιο

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Πυριτικό αργίλιο μαγνήσιο

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο (Τύπου A)

Ποβιδόνη K30

Νατριούχος σακχαρίνη

Στεατικό μαγνήσιο
Βελτιωτικό γεύσης φραγκοστάφυλο.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασία κυψέλης
Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5, 25, 50, 100 και 200 mg:
Τρία χρόνια.

Συσκευασία φιάλης
Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 mg
3 χρόνια.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2 mg:
Δύο χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες διατήρησης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2 mg:
Φιάλες HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά.

Συσκευασία 30 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 mg:
Κυψέλη από φύλλο PVC/PVdC/αργίλιο.

Συσκευασία 10, 14, 28, 30, 42, 50 ή 56 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 mg:
Φιάλες HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά.

Συσκευασία 14, 28, 30, 42, 56 ή 60 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 25 mg:
Κυψέλη από φύλλο PVC/PVdC/αργίλιο.

Συσκευασία 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 ή 60 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.
Starter pack 21 ή 42 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 50 mg:
Κυψέλη από φύλλο PVC/PVdC/αργίλιο.

Συσκευασία 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ή 200 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.
Starter pack 42 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 100 mg:
Κυψέλη από φύλλο PVC/PVdC/αργίλιο.

Συσκευασία των 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ή 200 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 200 mg:
Κυψέλη από φύλλο PVC/PVdC/αργίλιο.

Συσκευασία 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ή 200 μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lamictal 2 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 22006
Lamictal 5 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 16176
Lamictal 25 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 16177
Lamictal 50 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 18618
Lamictal 100 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 16178
Lamictal 200 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 18617

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Lamictal 2 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 15 Μαΐου 2014
Lamictal 5 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 29 Ιουνίου 1995 / 26 Φεβρουαρίου 2010
Lamictal 25 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 29 Ιουνίου 1995 / 26 Φεβρουαρίου 2010
Lamictal 50 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 10 Φεβρουαρίου 2000 / 26 Φεβρουαρίου 2010
Lamictal 100 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 29 Ιουνίου 1995 / 26 Φεβρουαρίου 2010
Lamictal 200 mg μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία: 10 Φεβρουαρίου 2000 / 26 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15 Απριλίου 2019