

????????? ??? ?????????????????? ??? ?????????? (S.P.C.)

LAMOTRIX

(Lamotrigine)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

LAMOTRIX Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Κάθε δισκίο LAMOTRIX περιέχει είτε 25 mg ή 50 mg ή 100 mg ή 200 mg lamotrigine.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Επιληψία

Το LAMOTRIX είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο που ενδείκνυται για τη θεραπεία της επιληψίας ως:

α) Μονοθεραπεία σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών με απλές εστιακές κρίσεις, σύνθετες εστιακές κρίσεις, δευτερογενώς γενικευόμενες τονικο-κλονικές κρίσεις και γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.

Η μονοθεραπεία με το φάρμακο δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

β) Συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών με απλές εστιακές κρίσεις, σύνθετες εστιακές κρίσεις και δευτερογενώς γενικευόμενες τονικοκλονικές κρίσεις και σύνδρομο Lennox - Gastaut.

Διπολική διαταραχή (ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω)

Το LAMOTRIX συνιστάται για τη θεραπεία συντήρησης της διπολικής διαταραχής για να επιβραδύνει την εμφάνιση των διαταραχών της διάθεσης (κυρίως της κατάθλιψης), σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τη συνήθη αγωγή για οξέα επεισόδια διαταραχών της διάθεσης.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του LAMOTRIX για τη θεραπεία συντήρησης

της διπολικής διαταραχής, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τη συνήθη αγωγή για οξεία επεισόδια διαταραχών της διάθεσης, για να επιβραδύνει την εμφάνιση επεισοδίων μανίας, υπομανίας ή μικτών επεισοδίων δεν έχει αποδειχθεί.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του LAMOTRIX στην οξεία θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Χορήγηση:

Τα απλά δισκία καταπίνονται με λίγο νερό.

Για να επιβεβαιωθεί ότι τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου διατηρούνται, θα πρέπει να παρακολουθείται το βάρος του παιδιού και η δόση να αναπροσαρμόζεται όταν αλλάζει το σωματικό βάρος.

Όταν διακοπεί η συγχορήγηση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων για να επιτευχθεί μονοθεραπεία με LAMOTRIX ή προστεθούν άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα σε θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν LAMOTRIX θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη η δράση που αυτό μπορεί να έχει στην φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Σε περίπτωση που η υπολογισθείσα δόση λαμοτριγίνης (π.χ. για χρήση σε παιδιά ή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια), δεν ισοδυναμεί με την περιεκτικότητα ολόκληρου του δισκίου, τότε η δόση που πρέπει να χορηγείται είναι εκείνη που αντιστοιχεί στο μικρότερο αριθμό ολόκληρων δισκίων.

Επαναχορήγηση θεραπείας

Ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει την ανάγκη για μείωση της δόσης συντήρησης όταν η λαμοτριγίνη επαναχορηγείται σε ασθενείς που έχουν διακόψει τη λαμοτριγίνη για οποιοδήποτε λόγο, καθώς ο κίνδυνος για σοβαρό εξάνθημα σχετίζεται με υψηλές αρχικές δόσεις και υπέρβαση της συνιστώμενης κλιμακούμενης δόσης (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις). Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα από την προηγούμενη δόση, τόσο μεγαλύτερη προσοχή πρέπει να δίνεται για τη μείωση της δόσης συντήρησης. Όταν το διάστημα από τη διακοπή της λαμοτριγίνης υπερβαίνει πέντε ημιπεριόδους ζωής (βλέπε 5.1 Φαρμακοκινητική), η λαμοτριγίνη θα πρέπει γενικά να μειώνεται στη δόση συντήρησης σύμφωνα με το κατάλληλο σχήμα. Συνιστάται όπως η λαμοτριγίνη δεν επαναχορηγείται σε ασθενείς που έχουν διακόψει λόγω εξανθήματος σχετιζόμενου με προηγούμενη θεραπεία με λαμοτριγίνη, εκτός εάν το δυνητικό όφελος σαφώς υπερτερεί του κινδύνου.

ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Δοσολογία σε μονοθεραπεία:

Ενήλικοι και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών

Η αρχική δόση Lamotrix σε μονοθεραπεία είναι 25 mg μια φορά ημερησίως για δύο εβδομάδες, ακολουθούμενη από 50 mg μια φορά ημερησίως για δύο εβδομάδες. Μετά η δόση πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 50mg - 100 mg κάθε 1 – 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η ιδανική ανταπόκριση. Η συνήθης δόση συντήρησης, για την επίτευξη

βέλτιστης ανταπόκρισης κυμαίνεται μεταξύ 100 – 200 mg ημερησίως, χορηγούμενη είτε μια φορά ημερησίως, είτε σε δύο ίσες δόσεις. Για τον αποτελεσματικό έλεγχο των κρίσεων σε ορισμένους ασθενείς χρειάστηκε να χορηγηθούν μέχρι 500 mg Lamotrix ημερησίως.

Συνιστώμενη αύξηση της δοσολογίας του Lamotrix σε Ενήλικες και Παιδιά άνω των 12 ετών σε μονοθεραπεία.

1^η, 2^η Εβδομάδα	3^η, 4^η Εβδομάδα	Δόση Συντήρησης
25 mg (μία φορά ημερησίως)	50 mg (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις). Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50 – 100 mg κάθε 1 – 2 εβδομάδες.

Λόγω του κινδύνου εξανθήματος, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης αρχικής δοσολογίας και της επακόλουθης αύξησης της δοσολογίας (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις).

Παιδιά ηλικίας 2 – 12 ετών:

Τα υπάρχοντα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες είναι ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν τη χρήση του ως μονοθεραπεία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Δοσολογία σε συμπληρωματική θεραπεία:

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών

Σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό νάτριο σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων η αρχική δοσολογία Lamotrix είναι 25 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα για δύο εβδομάδες, ακολουθούμενη από 25 mg την ημέρα που χορηγούνται για άλλες δύο εβδομάδες. Μετά η δόση πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 25 – 50 mg κάθε 1 – 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η ιδανική ανταπόκριση. Η συνήθης δόση συντήρησης για την επίτευξη βέλτιστης ανταπόκρισης κυμαίνεται μεταξύ 100 – 200 mg την ημέρα χορηγούμενη σε μία ή δύο ίσες δόσεις.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν τα ένζυμα σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά, χωρίς όμως βαλπροϊκό, η αρχική δόση Lamotrix είναι 50 mg μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες, ακολουθούμενη από 100 mg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο ίσες δόσεις για δύο ακόμη εβδομάδες. Μετά η δόση πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 100 mg κάθε 1 – 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η ιδανική ανταπόκριση. Η συνήθης δοσολογία συντήρησης για την επίτευξη βέλτιστης ανταπόκρισης κυμαίνεται μεταξύ 200 – 400 mg την ημέρα χορηγούμενη σε δύο ίσες δόσεις. Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν μέχρι 700 mg ημερησίως Lamotrix για να επιτευχθεί η επιθυμητή ανταπόκριση.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά των οποίων οι φαρμακοκινητικές

αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (Βλέπε Αλληλεπιδράσεις), θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συνιστώμενη αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης σε συνδυασμό με το βαλπροϊκό.

Συνιστώμενη αύξηση της δοσολογίας του Lamotrix σε Ενήλικες και Παιδιά άνω των 12 ετών σε συνδυασμένη θεραπεία.					
	1^η, Εβδομάδα	2^η	3^η, Εβδομάδα	4^η	Δόση Συντήρησης
Βαλπροϊκό νάτριο σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων	12,5 mg (χορήγηση 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα)		25 mg (μία φορά την ημέρα)		100 – 200 mg (μία φορά την ημέρα ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 25 – 50 mg κάθε 1 – 2 εβδομάδες.
Αντιεπιληπτικά που επάγουν ένζυμα* σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά χωρίς όμως βαλπροϊκό	50 mg (μία φορά την ημέρα)		100 mg (σε δύο ίσες δόσεις των 50 mg)		200 – 400 mg (σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 100 mg κάθε 1 – 2 εβδομάδες.
* π.χ. Φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη και πριμιδόνη.					
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συνιστώμενη για το συνδυασμό με βαλπροϊκό αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης.					

Λόγω του κινδύνου εξανθήματος, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης αρχικής δοσολογίας και της επακόλουθης αύξησης της δοσολογίας (βλέπε 4.4 Προφυλάξεις και Προειδοποιήσεις).

Όταν τα συγχρησιμοποιούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρόκειται να διακοπούν, για να επιτευχθεί μονοθεραπεία με το Lamotrix, πρέπει να δοθεί προσοχή στην επίδραση που αυτό θα έχει στη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης και η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμιστεί κατάλληλα.

Παιδιά ηλικίας 2 – 12 ετών

Σε παιδιά που ήδη παίρνουν βαλπροϊκό νάτριο σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά, η αρχική δόση Lamotrix είναι 0,15 mg/kg σωματικού βάρους /ημέρα χορηγούμενη μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες ακολουθούμενη από 0,3 mg/kg/ημέρα σε μία ημερήσια δόση ή δύο ίσες δόσεις ημερησίως για τις δύο επόμενες εβδομάδες. Μετά η δόση πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 0,3 – 1 mg/kg κάθε 1 – 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η ιδανική ανταπόκριση. Η συνήθης δόση συντήρησης για βέλτιστη ανταπόκριση είναι 1 – 5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή σε δύο ίσες δόσεις, με ανώτατη τα 200 mg την ημέρα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά που επάγουν ένζυμα σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά χωρίς όμως βαλπροϊκό, η αρχική δοσολογία Lamotrix είναι 0,6

mg/kg βάρους/ημέρα χορηγούμενη σε δύο ίσες δόσεις για δύο εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1,2 mg/kg/ημέρα για δύο εβδομάδες. Μετά η δόση πρέπει να αυξάνεται το πολύ κατά 1,2 mg/kg κάθε 1 – 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η ιδανική ανταπόκριση. Η συνήθης δόση συντήρησης για βέλτιστη ανταπόκριση κυμαίνεται μεταξύ 5 – 15 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε δύο ίσες δόσεις, με ανώτατη τα 400 mg την ημέρα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές (βλέπε Αλληλεπιδράσεις), θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συνιστώμενη για το συνδυασμό με βαλπροϊκό αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης.

Συνιστώμενη δοσολογία του Lamotrix σε Παιδιά ηλικίας 2 – 12 ετών (συνολική ημερήσια δόση σε mg/kg βάρους σώματος), σε συνδυασμένη θεραπεία.			
	1^η, Εβδομάδα	2^η, 3^η, Εβδομάδα	4^η, Δόση Συντήρησης
Βαλπροϊκό νάτριο σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά που είναι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων	0,15 mg/kg (μία φορά την ημέρα)	0,3 mg/kg (μία φορά την ημέρα ή σε δύο ίσες δόσεις ημερησίως)	Αύξηση κατά 0,3mg/kg κάθε 1 – 2 εβδομάδες για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης 1 – 5 mg/kg, (μία φορά την ημέρα ή σε δύο ίσες δόσεις) με ανώτατη δόση τα 200 mg την ημέρα.
Αντιεπιληπτικά που επάγουν ένζυμα* σε συνδυασμό ή όχι με άλλα αντιεπιληπτικά χωρίς όμως βαλπροϊκό	0,6 mg/kg (σε δύο ίσες δόσεις)	1,2 mg/kg (σε δύο ίσες δόσεις)	Αύξηση κατά 1,2mg/kg κάθε 1 – 2 εβδομάδες για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης 5 – 15 mg/kg, (σε δύο ίσες δόσεις) με ανώτατη δόση τα 400 mg την ημέρα.
* π.χ. Φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη και πριμιδόνη.			
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά των οποίων οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λαμοτριγίνη δεν είναι γνωστές, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συνιστώμενη για το συνδυασμό με βαλπροϊκό αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης.			

** **ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Σε περίπτωση που η υπολογιζόμενη ημερήσια δόση είναι μεταξύ 1-2 mg, τότε μπορούν να χορηγούνται 2 mg Lamotrix ημέρα παρά ημέρα για τις πρώτες 2 εβδομάδες. Σε περίπτωση που η υπολογιζόμενη ημερήσια δόση είναι μικρότερη από 1 mg, τότε δεν πρέπει να χορηγείται το Lamotrix.

Λόγω του κινδύνου εξανθήματος, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης

αρχικής δοσολογίας και της επακόλουθης αύξησης της δοσολογίας (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Είναι πιθανό ασθενείς ηλικίας 2 – 6 ετών να χρειασθεί να λάβουν δόσεις συντήρησης που πλησιάζουν τις υψηλότερες της δοσολογικής κλίμακας.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών σε συμπληρωματική θεραπεία:

Τα δεδομένα για τη χορήγηση του Lamotrix σε συμπληρωματική θεραπεία σε παιδιά κάτω των 2 ετών είναι ανεπαρκή, και κατά συνέπεια δεν συνιστάται η χρήση του.

ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Ενήλικοι ηλικίας 18 ετών και άνω

Ο σκοπός της θεραπείας συντήρησης της διπολικής διαταραχής με Lamotrix είναι να επιβραδύνει την εμφάνιση των διαταραχών της διάθεσης (κυρίως κατάθλιψης), σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τη συνήθη αγωγή για οξεία επεισόδια διαταραχών της διάθεσης. Η δόση-στόχος του Lamotrix είναι 200 mg/ημέρα (100 mg/ημέρα σε συνδυασμό με βαλπροϊκό και 400 mg/ημέρα σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη ή άλλα φάρμακα επαγωγείς των ενζύμων). Στις κλινικές μελέτες αξιολογήθηκαν δόσεις μέχρι 400 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία, όμως δεν δείχθηκε επιπρόσθετο όφελος με τα 400 mg/ημέρα σε σύγκριση με τα 200 mg/ημέρα. Συνεπώς, δόσεις άνω των 200 mg/ημέρα δεν συνιστώνται.

Η θεραπεία με Lamotrix καθορίζεται με βάση τα συγχορηγούμενα φάρμακα, σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα του Πίνακα 4.

Εάν άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα διακόπτονται μετά τη σταθεροποίηση της δοσολογίας, η δόση του Lamotrix πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα. Για ασθενείς που διακόπτουν το βαλπροϊκό, η δόση του Lamotrix πρέπει να διπλασιασθεί σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, σε ίσα διηρημένα εβδομαδιαία ποσά (βλέπε Πίνακα 5). Για ασθενείς που διακόπτουν την καρβαμαζεπίνη ή άλλα φάρμακα επαγωγείς των ενζύμων, η δόση του Lamotrix πρέπει να παραμένει σταθερή για την πρώτη εβδομάδα και στη συνέχεια μπορεί να μειωθεί κατά το ήμισυ σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, σε ίσα διηρημένα εβδομαδιαία ποσά (βλέπε Πίνακα 5). Η δόση του Lamotrix μπορεί τότε να ρυθμισθεί περαιτέρω μέχρι τη δόση – στόχο των 200 mg, όπως κλινικά ενδείκνυται. Εάν άλλα φάρμακα προστίθενται στη συνέχεια στη θεραπεία, η δόση του Lamotrix μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή. Ειδικότερα η προσθήκη του βαλπροϊκού απαιτεί μείωση της δόσης του Lamotrix (βλ. Αλληλεπιδράσεις).

Λόγω του κινδύνου εξανθήματος δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης αρχικής δοσολογίας και της επακόλουθης αύξησης της δοσολογίας (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Πίνακας 4: Ρύθμιση της Δοσολογίας του Lamotrix για ασθενείς με Διπολική διαταραχή

Θεραπευτική αγωγή	Εβδομάδες 1-2	Εβδομάδες 3-4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6	Εβδομάδα 7
-------------------	---------------	---------------	------------	------------	------------

A) Συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς που δεν λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη (ή άλλα φάρμακα επαγωγείς των ενζύμων) ή βαλπροϊκό	25 mg ημερησίως	50 mg ημερησίως	100 mg ημερησίως	200 mg ημερησίως	200 mg ημερησίως
B) Συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό	25 mg μέρα παρά μέρα	25 mg ημερησίως	50 mg ημερησίως	100 mg ημερησίως	100 mg ημερησίως
Γ) Συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη (ή άλλα φάρμακα επαγωγείς των ενζύμων) και ΔΕΝ λαμβάνουν βαλπροϊκό	50 mg ημερησίως	100 mg ημερησίως (σε διηρημένες δόσεις)	200 mg ημερησίως (σε διηρημένες δόσεις)	300 mg ημερησίως (σε διηρημένες δόσεις)	Μέχρι 400 mg ημερησίως (σε διηρημένες δόσεις)

Πίνακας 5: Προσαρμογή της δόσης του Lamotrix για ασθενείς με Διπολική διαταραχή μετά τη διακοπή χορήγησης ψυχοτρόπων φαρμάκων

Θεραπευτική αγωγή	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 και μετά
A) Μετά τη διακοπή χορήγησης ψυχοτρόπων φαρμάκων, εξαιρουμένων του βαλπροϊκού, της καρβαμαζεπίνης ή άλλων φαρμάκων επαγωγέων των ενζύμων	Διατηρήστε την τρέχουσα δόση του Lamotrix		
B) Μετά τη διακοπή χορήγησης του βαλπροϊκού (τρέχουσα δόση του Lamotrix 100 mg/ημέρα)	150 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα	
Γ) Μετά τη διακοπή χορήγησης της καρβαμαζεπίνης ή άλλων φαρμάκων επαγωγέων των ενζύμων (τρέχουσα δόση του Lamotrix 400 mg/ημέρα)	400 mg/ημέρα	300 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα

Οι ασθενείς πρέπει περιοδικά να επαναξιολογούνται για να αποφασιστεί η ανάγκη χορήγησης της θεραπείας συντήρησης.

Διακοπή της λαμοτριγίνης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή:

Όπως με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα η λαμοτριγίνη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας, της σοβαρότητας ή του τύπου των ανεπιθύμητων συμβάντων μετά την αιφνίδια διακοπή της λαμοτριγίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Συνιστάται η διακοπή της λαμοτριγίνης να περιλαμβάνει ένα διάστημα σταδιακής κατά βήματα μείωσης της δόσης, διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων (περίπου 50% ανά εβδομάδα), εκτός εάν λόγοι ασφάλειας απαιτούν διάστημα πιο ταχείας διακοπής.

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης στη διπολική διαταραχή δεν έχει αξιολογηθεί σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Οι κλινικές μελέτες με Lamotrigine για επιληψία και διπολική διαταραχή δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Γενικά η επιλογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή αρχίζοντας συνήθως με τη μικρότερη του δοσολογικού εύρους, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και τις συνυπάρχουσες νόσους ή την ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φάρμακα.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη. Με βάση μία φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, μπορούν να γίνουν οι ακόλουθες συστάσεις: αρχική δόση, αύξηση της δόσης και δόση συντήρησης πρέπει γενικά να μειώνονται κατά 50% περίπου σε ασθενείς με μέτρια (Child – Pugh 2^ο Βαθμού) και κατά 75% σε ασθενείς με σοβαρή (Child – Pugh 3^ο Βαθμού) ηπατική ανεπάρκεια. Η αύξηση της δόσης και η δόση συντήρησης θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Οι αρχικές δόσεις λαμοτριγίνης θα πρέπει να βασίζονται στα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής ταυτόχρονα. Μειωμένες δόσεις συντήρησης μπορεί να είναι δραστικές σε ασθενείς με σημαντική ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση). Για περισσότερο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες. Λίγοι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια έχουν αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με λαμοτριγίνη. Επειδή υπάρχει ανεπαρκής εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών η χορήγηση λαμοτριγίνης σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή.

4.3 Αντενδείξεις

Το Lamotrigine αντενδείκνυται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη λαμοτριγίνη ή στα έκδοχα του προϊόντος.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα – ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς (βλ. Λήμμα 5.1). Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστοί και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για το Lamotrigine. Κατά συνέπεια οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και στους περιθάλποντες τους ασθενείς) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις, που γενικώς συνέβησαν μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησης λαμοτριγίνης (Lamotrix). Η πλειονότητα των εξανθημάτων είναι ελαφριάς μορφής και αυτοϊώμενα, όμως έχουν αναφερθεί και σοβαρά, πιθανώς απειλητικά για τη ζωή, δερματικά εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένων, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Σε ενήλικες που πήραν μέρος σε μελέτες χρησιμοποιώντας τις συνιστώμενες δόσεις Lamotrix, η συχνότητα σοβαρών δερματικών εξανθημάτων είναι περίπου 1 στους 500 επιληπτικούς ασθενείς. Οι μισές περίπου από αυτές τις περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σαν σύνδρομο Stevens-Johnson (1 σε 1000).

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, η συχνότητα του σοβαρού εξανθήματος ήταν περίπου 1 ανά 1000.

Ο κίνδυνος σοβαρού εξανθήματος είναι μεγαλύτερος στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες. Διαθέσιμα στοιχεία από έναν αριθμό μελετών δείχνουν ότι η συχνότητα εξανθημάτων στα παιδιά που σχετίζονται με εισαγωγή σε νοσοκομείο κυμαίνεται από 1 στα 300 έως 1 στα 100. Στα παιδιά, η αρχική εμφάνιση του εξανθήματος μπορεί να εκληφθεί ως λοίμωξη, για αυτό οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πιθανότητα της φαρμακευτικής αντίδρασης σε παιδιά που εκδηλώνουν εξάνθημα και πυρετό κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας.

Επιπροσθέτως τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης εξανθήματος φαίνεται ότι συνδέεται στενά με:

- Υψηλές αρχικές δόσεις λαμοτριγίνης και υπέρβαση του δοσολογικού σχήματος αύξησης της λαμοτριγίνης (Βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).
- Συγχορήγηση βαλπροϊκού, το οποίο αυξάνει τη μέση ημιπερίοδο ζωής της λαμοτριγίνης περίπου στο διπλάσιο (Βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Όλοι οι ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) που αναπτύσσουν εξάνθημα, θα πρέπει να αξιολογούνται όσο το δυνατό συντομότερα και να διακόπτεται άμεσα η χορήγηση της λαμοτριγίνης, εκτός εάν το εξάνθημα μετά βεβαιότητας δεν σχετίζεται με το φάρμακο. Συνιστάται όπως η λαμοτριγίνη δεν επαναχορηγείται σε ασθενείς που έχουν διακόψει λόγω εξανθήματος σχετιζόμενου με προηγούμενη θεραπεία με λαμοτριγίνη, εκτός αν το δυνητικό όφελος σαφώς υπερτερεί του κινδύνου.

Το εξάνθημα έχει επίσης αναφερθεί ως μέρος ενός συνδρόμου υπερευαισθησίας που σχετίζεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων πυρετού, λεμφαδενοπάθειας, οιδήματος του προσώπου και μη φυσιολογικών τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων αίματος και ήπατος (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το σύνδρομο έχει μεγάλο εύρος κλινικής σοβαρότητας και μπορεί, σπάνια, να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι πρώιμες ενδείξεις υπερευαισθησίας (π.χ. πυρετός, λεμφαδενοπάθεια) μπορεί να εκδηλωθούν ακόμη και χωρίς την εμφάνιση εξανθήματος. Εάν υπάρξουν τέτοιες ενδείξεις και συμπτώματα, ο ασθενής πρέπει να αξιολογηθεί άμεσα και το Lamotrix να διακοπεί, αν τα ανωτέρω δεν οφείλονται σε κάποια άλλη

αιτία.

Επειδή υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης φωτοευαισθησίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν λαμοτριγίνη δεν πρέπει να εκτίθενται στον ήλιο και σε υπεριώδη ακτινοβολία.

Το Lamotrix αναστέλλει ασθενώς την αναγωγή του διϋδροφιλικού οξέος και επομένως υπάρχει η πιθανότητα να επέμβει στο μεταβολισμό του φυλλικού κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Πάντως, κατά την παρατεταμένη χορήγηση λαμοτριγίνης σε ανθρώπους, δεν προκλήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, στο μέσο όγκο ερυθρών και στις συγκεντρώσεις φυλλικού στον ορό και στα ερυθρά αιμοσφαίρια μέχρι ενός έτους και στις συγκεντρώσεις φυλλικού στα ερυθρά αιμοσφαίρια έως 5 έτη.

Σε μελέτη με εθελοντές ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (μέση τιμή κάθαρσης κρεατινίνης 13 κ.εκ/1) που χορηγήθηκε μία δόση 100mg λαμοτριγίνης, η μέση τιμή της ημιπεριόδου ζωής της λαμοτριγίνης στο πλάσμα υπολογίστηκε σε 42,9 ώρες έναντι των 26,2 ωρών των υγιών εθελοντών. Η λαμοτριγίνη μεταβολίζεται κυρίως με σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ στο ήπαρ. Για τους ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία βλ. κεφ. Δοσολογία.

Το Lamotrix δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο σκεύασμα που περιέχει λαμοτριγίνη χωρίς τη συμβουλή γιατρού.

Επιληψία

Όπως και τα άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η απότομη διακοπή του Lamotrix μπορεί να προκαλέσει επανεμφάνιση κρίσεων.

Η δόση του Lamotrix θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά μέσα σε διάστημα 2 εβδομάδων, εκτός αν υπάρχουν ενδείξεις τοξικής δράσης (για παράδειγμα σοβαρές δερματικές αντιδράσεις) που απαιτούν άμεση διακοπή της θεραπείας.

Όταν τα συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα διακοπούν ώστε να συνεχισθεί μονοθεραπεία με Lamotrix ή άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα χορηγηθούν ως συμπληρωματική θεραπεία σε μονοθεραπεία με Lamotrix, θα πρέπει να εξετασθεί η επίδραση που αυτά έχουν στη φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι σοβαρές κρίσεις σπασμών, συμπεριλαμβανομένου και του STATUS EPILEPTICUS, μπορεί να οδηγήσουν σε ραβδομυόλυση, δυσλειτουργία πολλών οργάνων και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, και τα οποία μπορεί να οδηγήσουν μερικές φορές στο θάνατο. Παρόμοιες περιπτώσεις έχουν συμβεί σε σχέση με τη χρήση με τη χρήση του Lamotrix.

Διπολική διαταραχή

Η πιθανότητα μιας απόπειρας αυτοκτονίας είναι σύμφυτη με τη διπολική διαταραχή και η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι η λαμοτριγίνη προκαλεί κλινικά σημαντική επαγωγή ή αναστολή οξειδωτικών ενζύμων του ήπατος που συμμετέχουν στο

μεταβολισμό φαρμάκων. Η λαμοτριγίνη επάγει το μεταβολισμό τους, αλλά το αποτέλεσμα είναι ήπιο και είναι απίθανο να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις.

Αν και έχουν αναφερθεί αλλαγές στις συγκεντρώσεις άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα, το συμπέρασμα από ελεγχόμενες μελέτες είναι ότι η λαμοτριγίνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αποτελέσματα από *in vitro* πειράματα δείχνουν ότι η λαμοτριγίνη δεν εκτοπίζει τα άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα από τις θέσεις σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε μία κλινική μελέτη σε 12 γυναίκες εθελοντές, η λαμοτριγίνη δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των αιθινυλ-οιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη μετά την από του στόματος χορήγηση αντισυλληπτικού χαπιού. Παρόλα αυτά, όπως με την έναρξη κάθε χρόνιας θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά, ο ιατρός θα πρέπει να ενημερώνεται για κάθε αλλαγή του εμμηνορυσιακού κύκλου. Αναφορές μειωμένων επιπέδων λαμοτριγίνης μετά τη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών και αναφορές αυξημένων επιπέδων λαμοτριγίνης μετά τη διακοπή από του στόματος αντισυλληπτικών, έχουν ληφθεί από γυναίκες που έπαιρναν λαμοτριγίνη. Οι γιατροί θα πρέπει να χειρίζονται κλινικά κατάλληλα τις γυναίκες που αρχίζουν ή διακόπτουν από του στόματος αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμοτριγίνη.

Η προσθήκη αντιεπιληπτικών φαρμάκων που επάγουν τα ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων στο ήπαρ (όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτόνη και η πριμιδόνη) αυξάνουν το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και μειώνουν τα επίπεδά της στο πλάσμα (μείωση των συγκεντρώσεών της σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 40% περίπου).

Το βαλπροϊκό νάτριο που ανταγωνίζεται τη λαμοτριγίνη σε επίπεδο ηπατικών ενζύμων που μεταβολίζουν τα φάρμακα, μειώνει το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και αυξάνει τη μέση ημιπερίοδο ζωής της αποβολής της περισσότερο από δύο φορές. Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπως ζάλη, αταξία, διπλωπία, θάμβος οράσεως και ναυτία, σε ασθενείς που έλαβαν καρβαμαζεπίνη, μετά τη χορήγηση λαμοτριγίνης. Αυτές οι επιδράσεις συνήθως σταματούν, όταν μειωθεί η δόση της καρβαμαζεπίνης.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου μετά τη χορήγηση 2g άνυδρου γλυκονικού λιθίου χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα σε 20 υγιή άτομα δεν μεταβλήθηκε από τη συγχορήγηση 100 mg λαμοτριγίνης/ημέρα.

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων βουπροπιόνης από το στόμα δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης λαμοτριγίνης 100 mg σε 12 άτομα και προκάλεσε μόνο ελαφρά αύξηση του AUC της γλουκουρονικής λαμοτριγίνης.

Πειράματα αναστολής *in vitro* υπέδειξαν ότι ο σχηματισμός του κύριου μεταβολίτη της λαμοτριγίνης, του 2-N-γλουκουρονικού, επηρεάστηκε ελάχιστα από την ταυτόχρονη επώαση με αμιτριπυλίνη, βουπροπιόνη, κλοναζεπάμη, αλοπεριδόλη ή λοραζεπάμη. Τα στοιχεία από το μεταβολισμό της βουφουραλόλης από τα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος υπέδειξαν ότι η λαμοτριγίνη δεν μειώνει την κάθαρση των

φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6. Τα στοιχεία από πειράματα in vitro υποδεικνύουν επίσης ότι η κάθαρση της λαμοτριγίνης είναι απίθανο να επηρεαστεί από την κλοζαπίνη, τη φαινελζίνη, τη φλουοξετίνη, τη ρισπεριδόνη, τη σερατραλίνη ή την τραζοδόνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα:

Η χορήγηση Lamotrix δεν μείωσε τη γονιμότητα σε μελέτες αναπαραγωγής ζώων. Δεν υπάρχει εμπειρία των επιπτώσεων χορήγησης του Lamotrix επί της γονιμότητας του ανθρώπου.

Τερατογένεση:

Τοξικολογικές μελέτες της αναπαραγωγής με λαμοτριγίνη σε ζώα σε δόσεις που υπερβαίνουν τη θεραπευτική δόση για τον άνθρωπο δεν έδειξαν τερατογενετικές επιδράσεις. Ωστόσο, καθώς η λαμοτριγίνη είναι ασθενής αναστολέας της διυδροφυλλικής αναγωγής, θεωρητικά υπάρχει κίνδυνος ανωμαλιών του ανθρώπινου εμβρύου με χορήγηση αναστολέα του φυλλικού κατά την κύηση.

Κύηση:

Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου από καταγραφές σε γυναίκες που έλαβαν το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν τεκμηριωμένα αποτελέσματα για περισσότερες από 1000 γυναίκες που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Τα στοιχεία δεν συνιστούν αυξημένο κίνδυνο σημαντικών ελαττωματικών γεννήσεων συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τα στοιχεία από τη χρήση της λαμοτριγίνης σε συνδυασμένη εφαρμογή με άλλα φάρμακα, δεν είναι επαρκή για να αξιολογήσουν εάν ο κίνδυνος δυσμορφίας σχετικά με άλλους παράγοντες επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χρήση της λαμοτριγίνης.

Όπως συμβαίνει με άλλα φάρμακα, το Lamotrix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κατά τη γνώμη του ιατρού τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα υπερτερούν έναντι των δυνητικών κινδύνων για το έμβρυο.

Οι φυσιολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα λαμοτριγίνης και/ή το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Υπάρχουν αναφορές για μειωμένα επίπεδα λαμοτριγίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατάλληλος κλινικός χειρισμός των έγκυων γυναικών κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμοτριγίνη θα πρέπει να διασφαλίζεται.

Γαλουχία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση της λαμοτριγίνης κατά τη γαλουχία. Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι η λαμοτριγίνη περνά στο ανθρώπινο γάλα σε συγκεντρώσεις περίπου 40 – 60 % εκείνων του πλάσματος. Στο μικρό αριθμό βρεφών που θήλασαν, οι συγκεντρώσεις λαμοτριγίνης στο πλάσμα έφτασαν σε επίπεδα όπου μπορεί να εμφανισθούν φαρμακολογικές δράσεις.

Μητέρες που λαμβάνουν λαμοτριγίνη δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Δύο μελέτες σε εθελοντές απέδειξαν ότι η δράση της λαμοτριγίνης στη λεπτή οπτικοκινητική συνέργεια, στις κινήσεις του οφθαλμού, στην κίνηση του σώματος και στις υποκειμενικές υπνωτικές επιδράσεις, δεν διαφέρει από εκείνη του placebo.

Σε κλινικές μελέτες με λαμοτριγίνη, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες νευρολογικού χαρακτήρα, όπως ζάλη και διπλωπία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λαμοτριγίνη δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις χωρίστηκαν σε μέρη ειδικά για την επιληψία και για τη διπολική διαταραχή. Ωστόσο, και τα δύο μέρη θα πρέπει να τα συμβουλευέστε όταν εξετάζετε το συνολικό προφίλ ασφαλείας της λαμοτριγίνης.

Ο ακόλουθος χαρακτηρισμός χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνά (>1/10), συχνά (>1/100, <1/10), όχι συχνά (>1/1000, <1/100), σπάνια (>1/10.000, <1/1000), πολύ σπάνια (<1/10.000).

ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Διαταραχές δέρματος και υποδορίου ιστού:

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε μονοθεραπεία:

Πολύ συχνά: Δερματικό εξάνθημα.

Κατά τη διάρκεια άλλης κλινικής εμπειρίας:

Πολύ συχνά: Δερματικό εξάνθημα.

Σπάνια: Σύνδρομο Stevens – Johnson

Πολύ σπάνια: Τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Σε διπλά – τυφλές, κλινικές δοκιμές για συμπληρωματική αγωγή, έως και 10% των ασθενών που έλαβαν λαμοτριγίνη εμφάνισαν δερματικά εξανθήματα και 5% των ασθενών που έλαβαν placebo. Τα δερματικά εξανθήματα οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με λαμοτριγίνη σε 2% των ασθενών. Το εξάνθημα που περιγράφεται συνήθως ως κηλιδοβλατιδώδες, εμφανίζεται συνήθως εντός των πρώτων 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και αποδράμει μετά τη διακοπή του φαρμάκου (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σπανίως έχουν αναφερθεί σοβαρές περιπτώσεις πιθανών απειλητικών για τη ζωή δερματικών εξανθημάτων συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens – Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (Σύνδρομο Lyell).

Αν και η πλειονότητα αναρρώνει με τη διακοπή του φαρμάκου, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν μόνιμες ουλές και έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις θανάτων που συνδέονται με το φάρμακο (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η πιθανότητα εξάνθηματος φαίνεται να συνδέεται στενά με:

- Υψηλές αρχικές δόσεις λαμοτριγίνης και υπέρβαση του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος αύξησης της λαμοτριγίνης (βλέπε 4.2 Δοσολογία και χορήγηση).
- Συγχορήγηση βαλπροϊκού, που αυξάνει τη μέση ημιπερίοδο ζωής της λαμοτριγίνης περίπου στο διπλάσιο (βλέπε 4.2 Δοσολογία και χορήγηση).

Το εξάνθημα έχει επίσης αναφερθεί ως μέρος συνδρόμου υπερευαισθησίας που συσχετίζεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα (βλέπε διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος**).

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος:

Πολύ σπάνια: Αιματολογικές ανωμαλίες που περιλαμβάνουν, ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία.

Οι αιματολογικές ανωμαλίες μπορεί ή όχι να σχετίζονται με σύνδρομο υπερευαισθησίας (βλέπε διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος**).

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνια: Σύνδρομο υπερευαισθησίας** (περιλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως, πυρετός, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα προσώπου, ανωμαλίες στο αίμα και το ήπαρ, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), πολυοργανική ανεπάρκεια).

** Το εξάνθημα έχει επίσης αναφερθεί ως μέρος συνδρόμου υπερευαισθησίας που συσχετίζεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων, πυρετού, λεμφαδενοπάθειας, οιδήματος του προσώπου και μη φυσιολογικών τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων αίματος και ήπατος. Το σύνδρομο μπορεί να έχει μεγάλο εύρος κλινικής σοβαρότητας και σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρώιμες ενδείξεις υπερευαισθησίας (π.χ. πυρετός, λεμφαδενοπάθεια) μπορεί να εκδηλωθούν χωρίς εμφάνιση εξάνθηματος. Εάν υπάρξουν τέτοιες ενδείξεις και συμπτώματα, ο ασθενής πρέπει να αξιολογηθεί άμεσα και το Lamotrix να διακοπεί, αν τα ανωτέρω δεν μπορούν να αποδοθούν σε κάποια άλλη αιτία.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνά: Ευερεθιστότητα.

Όχι συχνά: Επιθετικότητα.

Πολύ σπάνια: Τικ, παραισθήσεις, σύγχυση.

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας σε κλινικές μελέτες:

Πολύ συχνά: Κεφαλαλγία.

Συχνά: Νευρική τάση, αϋπνία, ζάλη, τρόμος.

Όχι συχνά: Αταξία.

Κατά τη διάρκεια άλλης κλινικής εμπειρίας:

Πολύ συχνά: Κεφαλαλγία, ζάλη.

Συχνά: Νύσταγμος, τρόμος, αταξία, υπνηλία, αϋπνία.

Πολύ σπάνια: Διέγερση, αστάθεια, κινητικές διαταραχές, επιδείνωση της νόσου του Parkinson, εξωπυραμιδικές δράσεις, χοραιοαθέτωση, αύξηση της συχνότητας επιληπτικών σπασμών.

Υπάρχουν αναφορές ότι το Lamotrix μπορεί να επιδεινώσει συμπτώματα Parkinson σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο του Parkinson και μεμονωμένες αναφορές εξωπυραμιδικών δράσεων και χοραιοαθέτωσης σε ασθενείς χωρίς αυτήν την υποκείμενη πάθηση.

Διαταραχές οφθαλμών

Πολύ συχνά: Διπλωπία, θάμβος οράσεως.

Σπάνια: Επιπεφυκίτιδα.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας σε κλινικές μελέτες:

Συχνά: Ναυτία.

Κατά τη διάρκεια άλλης κλινικής εμπειρίας:

Συχνά: Γαστρεντερική διαταραχή (περιλαμβανομένου εμέτου και διάρροιας).

Διαταραχές ήπατος – χοληφόρων

Πολύ συχνά: Αυξημένες τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες, ηπατική δυσλειτουργία, ηπατική ανεπάρκεια. Η ηπατική δυσλειτουργία συνήθως εμφανίζεται μαζί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλά μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί χωρίς φανερά σημεία υπερευαισθησίας.

Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού

Πολύ σπάνια: Αντιδράσεις τύπου λύκου.

Γενικές διαταραχές

Συχνά: Κόπωση.

ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μαζί με αυτές που παρατηρούνται στην επιληψία για την εκτίμηση του συνολικού προφίλ ασφαλείας της λαμοτριγίνης.

Διαταραχές δέρματος και υποδορίου ιστού:

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε διπολική διαταραχή:

Πολύ συχνά: Εξάνθημα δέρματος.

Σπάνια: Σύνδρομο Stevens – Johnson

Αν όλες οι μελέτες της διπολικής διαταραχής (ελεγχόμενες και μη) που διενεργήθηκαν με τη λαμοτριγίνη ληφθούν υπόψη, δερματικά εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 14% των ασθενών που έλαβαν λαμοτριγίνη. Αντίθετα, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διπολικές διαταραχές, δερματικά εξανθήματα εμφανίστηκαν στο 9% των ασθενών που έλαβαν λαμοτριγίνη και στο 8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Διαταραχές από το νευρικό σύστημα:

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε διπολική διαταραχή:

Πολύ συχνά: Κεφαλαλγία.

Συχνά: Διέγερση, αϋπνία, ζάλη.

Διαταραχές από το μυοσκελετικό σύστημα και το συνδετικό ιστό

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε διπολική διαταραχή:

Συχνά: Αρθραλγία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις από το σημείο χορήγησης

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε διπολική διαταραχή:

Συχνά: Άλγος, άλγος ράχης.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και κλινικά σημεία:

Οξεία πρόσληψη δόσεων που υπερβαίνουν κατά 10 – 20 φορές την μέγιστη θεραπευτική δόση έχει αναφερθεί. Η υπερδοσολογία είχε ως αποτέλεσμα συμπτώματα όπως νύσταγμος, αταξία, ανεπάρκεια συνείδησης και κόμα.

Αντιμετώπιση:

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να του δοθεί η κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και παρακολούθηση.

Μπορεί να υπάρξει ένδειξη για πλύση στομάχου.

Δεν υπάρχουν ειδικά antidota για την λαμοτριγίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες: Κωδικός ATC: N03AX09.

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της λαμοτριγίνης δεν είναι γνωστός. Ένας μηχανισμός που προτείνεται αφορά τους διαύλους νατρίου. Φαρμακολογικές μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η λαμοτριγίνη αναστέλλει τους τασεω – εξαρτώμενους διαύλους του νατρίου και έτσι σταθεροποιεί τις μεμβράνες των νευρικών κυττάρων και ρυθμίζει την προσυναπτική απελευθέρωση των διεγερτών αμινοξέων, όπως το γλουταμικό και το ασπαρτικό.

Φαρμακοδυναμική

Η χορήγηση σε ενήλικες εθελοντές 240 mg Lamotrix δεν μετέβαλε το αποτέλεσμα των δοκιμασιών του ΚΝΣ, που συνήθως είναι ευαίσθητες σε φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ. Η χορήγηση 1000 mg φαινυτοΐνης και 10 mg διαζεπάμης μειώνουν το κάθε ένα, τις λεπτές συνεργικές κινήσεις των οφθαλμών, αυξάνουν την αστάθεια στην όρθια θέση και προκαλούν υποκειμενικά φαινόμενα καταστολής.

Σε μία άλλη μελέτη μία δόση 600 mg καρβαμαζεπίνης από το στόμα μείωσε τις λεπτές συνεργικές καθώς και τις αυτόματες κινήσεις των οφθαλμών, αύξησε την αστάθεια στην όρθια θέση και αύξησε τον καρδιακό ρυθμό, ενώ 150 mg και 300 mg λαμοτριγίνης δεν διέφεραν από το placebo.

Κλινική δραστηριότητα στην πρόληψη των καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή:

Δύο πιλοτικές μελέτες έχουν αποδείξει τη δραστηριότητα της λαμοτριγίνης για τη θεραπεία συντήρησης της διπολικής διαταραχής για να επιβραδύνει την εμφάνιση των διαταραχών της διάθεσης (κατάθλιψη, μανία, υπομανία, μικτά επεισόδια) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τη συνήθη αγωγή για οξέα επεισόδια διαταραχών της διάθεσης.

Η κλινική μελέτη SCAB2003 ήταν μία πολυκεντρική, διπλή – τυφλή, διπλά εικονική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, όπου τυχαιοποιήθηκαν συγκεκριμένες δόσεις και εκτιμήθηκε η μακροχρόνια πρόληψη της υποτροπής και της επανεμφάνισης κατάθλιψης ή/και μανίας σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I, οι οποίοι είχαν πρόσφατα ή παρουσίαζαν εκείνη τη στιγμή ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Αφού σταθεροποιήθηκαν με τη χρήση λαμοτριγίνης ως μονοθεραπεία ή λαμοτριγίνης μαζί με ψυχοτρόπο φάρμακο, οι ασθενείς κατατάχθηκαν τυχαία σε μία από τις πέντε θεραπευτικές ομάδες: λαμοτριγίνη (50, 200, 400 mg/ημέρα), λίθιο (επίπεδα ορού 0.8 έως 1.1 mEq/L) ή εικονικό φάρμακο για χρόνο έως και 76 εβδομάδες (18 μήνες). Οι θεραπευτικές αγωγές διατηρήθηκαν μέχρι η εμφάνιση κάποιου επεισοδίου διαταραχής της διάθεσης (καταθλιπτικού ή μανιακού) να καταστήσει αναγκαία την παρέμβαση με επιπλέον φαρμακευτική θεραπεία ή ηλεκτροσόκ (ECT).

Το πρωτεύον σημείο ήταν «Ο χρόνος μέχρι την παρέμβαση για ένα επεισόδιο διαταραχής της διάθεσης (TIME)» όπου η παρέμβαση ήταν είτε η επιπρόσθετη φαρμακοθεραπεία ή το ECT. Το σημείο αυτό αναλύθηκε με τη χρήση τριών μεθόδων

χειρισμού δεδομένων από ασθενείς που αποσύρθηκαν πριν να γίνει οποιαδήποτε παρέμβαση. Οι τιμές του p για τις αναλύσεις αυτές κυμαίνονταν από 0.003 έως 0.029. Σε υποστηρικτικές αναλύσεις του χρόνου μέχρι το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο και του χρόνου μέχρι το πρώτο μανιακό/υπομανιακό ή μικτό επεισόδιο, οι ασθενείς που έλαβαν λαμοτριγίνη παρουσίασαν μακρύτερο χρόνο μέχρι το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0.047$) και η διαφορά της θεραπείας σε σχέση με το χρόνο μέχρι τα μανιακά/υπομανιακά ή μικτά επεισόδια δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η κλινική μελέτη SCAB2006 ήταν μία πολυκεντρική, διπλή – τυφλή, διπλά εικονική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, όπου τυχαιοποιήθηκαν συγκεκριμένες δόσεις και εκτιμήθηκε η μακροχρόνια πρόληψη της υποτροπής και επανεμφάνισης μανίας ή/και κατάθλιψης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I που είχαν πρόσφατα ή παρουσίαζαν εκείνη τη στιγμή ένα μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο.

Μετά τη σταθεροποίηση με τη χρήση λαμοτριγίνης ως μονοθεραπείας ή λαμοτριγίνης μαζί με ψυχοτρόπο φάρμακο, οι ασθενείς κατατάχθηκαν τυχαία σε μία από τις τρεις θεραπευτικές ομάδες: Λαμοτριγίνη (100 έως 400 mg/ημέρα), λίθιο (επίπεδα στον ορό 0.8 έως 1.1 mEq/L) ή εικονικό φάρμακο για μέχρι και 76 εβδομάδες (18 μήνες). Οι θεραπευτικές αγωγές διατηρήθηκαν μέχρι η εμφάνιση επεισοδίου διαταραχής της διάθεσης (καταθλιπτικό ή μανιακό) να καταστήσει αναγκαία την παρέμβαση με επιπρόσθετη φαρμακοθεραπεία ή ηλεκτροσόκ (ECT).

Το πρωτεύον σημείο ήταν «Ο χρόνος μέχρι την παρέμβαση για ένα επεισόδιο διαταραχής της διάθεσης (TIME)» όπου η παρέμβαση ήταν είτε η επιπρόσθετη φαρμακοθεραπεία ή το ECT. Το σημείο αυτό αναλύθηκε με τη χρήση τριών μεθόδων χειρισμού δεδομένων από ασθενείς που αποσύρθηκαν πριν να γίνει οποιαδήποτε παρέμβαση. Οι τιμές του p για τις αναλύσεις αυτές κυμαίνονταν από 0.018 έως 0.03. Σε υποστηρικτικές αναλύσεις του χρόνου μέχρι το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο και του χρόνου μέχρι το πρώτο μανιακό/υπομανιακό ή μικτό επεισόδιο, οι ασθενείς που έλαβαν λαμοτριγίνη παρουσίασαν μακρύτερο χρόνο μέχρι το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0.015$) και η διαφορά της θεραπείας σε σχέση με το χρόνο μέχρι τα μανιακά/υπομανιακά ή μικτά επεισόδια δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Περίπου το 30% των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν και στις δύο πιλοτικές μελέτες παρουσίαζαν ταχύ κύκλο εναλλαγής της διάθεσης (≤ 6 επεισόδια ανά έτος).

Σε κλινικές μελέτες, η τάση πρόκλησης αποσταθεροποίησης μανίας ή υπομανίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμοτριγίνη δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:

Απορρόφηση:

Η λαμοτριγίνη απορροφάται γρήγορα και πλήρως από το έντερο χωρίς σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 2,5 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα.

Ο χρόνος που χρειάζεται για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση επιβραδύνεται μετά τη λήψη τροφής, αλλά η έκταση της απορρόφησης δεν επηρεάζεται.

Η φαρμακοκινητική παραμένει γραμμική μέχρι τα 450 mg, τη μεγαλύτερη εφ' άπαξ δόση που έχει ελεγχθεί.

Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση από άτομο σε άτομο στις μέγιστες συγκεντρώσεις με σταθερές συνθήκες, αλλά στο ίδιο άτομο, οι συγκεντρώσεις διαφέρουν πολύ λίγο.

Κατανομή:

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 55% και είναι απίθανο η αποδέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος να προκαλέσει τοξικότητα. Ο όγκος κατανομής είναι 0.92 με 1.22 L/kg.

Μεταβολισμός:

Οι UDP – γλυκοϋρονουλ – τρανσφεράσες έχουν ανιχνευθεί ως τα υπεύθυνα για το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης ένζυμα.

Η λαμοτριγίνη επάγει το δικό της μεταβολισμό σ' ένα μέσο βαθμό ανάλογα με τη δόση. Η λαμοτριγίνη επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των άλλων αντιεπιληπτικών (AEDs). Άλλα στοιχεία δείχνουν ότι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λαμοτριγίνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450, δεν είναι πιθανό να συμβούν.

Κάθαρση:

Η μέση τιμή κάθαρσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες είναι 39±14ml/min. Η κάθαρση της λαμοτριγίνης είναι κυρίως μεταβολική με επακόλουθη απομάκρυνση του γλυκουρονιδικά –συνδεδεμένων ουσιών στα ούρα. Λιγότερο από 10% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Μόνο 2% περίπου, ουσιών σχετικών με το φάρμακο, απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Η κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ανεξάρτητα της δόσης. Η μέση ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης σε υγιείς ενήλικες είναι 24 με 35 ώρες.

Σε μία μελέτη ασθενών με Σύνδρομο Gilbert, η μέση τιμή φαινόμενης κάθαρσης, μειώθηκε κατά 32% σε σχέση με τους φυσιολογικούς, αλλά οι τιμές αυτές βρίσκονται μέσα στο εύρος του γενικού πληθυσμού.

Η ημιπερίοδος ζωής της λαμοτριγίνης επηρεάζεται πολύ από ταυτόχρονα χορηγούμενα φάρμακα. Η ημιπερίοδος ζωής μειώνεται περίπου στις 14 ώρες, όταν δίδεται ταυτόχρονα με φάρμακα που επάγουν ένζυμα όπως η καρβαμαζεπίνη και η φαινοτοΐνη και αυξάνεται σε ένα μέσο όρο περίπου 70 ωρών όταν δίδεται ταυτόχρονα βαλπροϊκό νάτριο (βλέπε Δοσολογία και τρόπο χορήγησης).

Παιδιά:

Η κάθαρση, διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερη σε παιδιά παρά σε ενήλικες με τις μεγαλύτερες τιμές σε παιδιά κάτω των 5 ετών.

Ηλικιωμένοι:

Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης που περιελάμβανε τόσο νέους όσο και ηλικιωμένους ασθενείς με επιληψία, οι οποίοι συμμετείχαν στις ίδιες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι δεν υπήρχε κλινικά σημαντική μεταβολή στην κάθαρση της λαμοτριγίνης. Μετά από εφάπαξ δόσεις η κάθαρση μειώθηκε κατά 12% από 35ml/min στην ηλικία των 20 ετών σε 31ml/min στην ηλικία των 70 ετών.

Η μείωση μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 10 % από 41 σε 37 ml/min μεταξύ των νέων και ηλικιωμένων ομάδων. Επιπλέον η φαρμακοκινητική της λαμοτριγίνης μελετήθηκε σε 12 υγιείς ηλικιωμένους μετά τη χορήγηση μιας δόσεως 150 mg. Η μέση κάθαρση στους ηλικιωμένους (0,39 ml/min/kg) βρίσκεται μέσα στο όριο των μέσων τιμών κάθαρσης (0,31 – 0,65 ml/min/kg) που επετεύχθη σε 9 μελέτες με μη – ηλικιωμένους ενήλικες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 30 – 450 mg.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Δώδεκα εθελοντές με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και άλλα 6 άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έλαβαν ο καθένας από 100 mg δόση λαμοτριγίνης. Το μέσο CL/F ήταν 0.42 ml/kg (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), 0,33 ml/min/kg (ανάμεσα στις αιμοκαθάρσεις) και 1.57 ml/min/kg (κατά την αιμοκάθαρση) σε σύγκριση με το 0,58 ml/min/kg των υγιών εθελοντών. Οι μέσες ημιπερίοδοι ζωής στο πλάσμα ήταν 42.9 ώρες (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), 57.4 ώρες (ανάμεσα στις αιμοκαθάρσεις) και 13.0 ώρες (κατά την αιμοκάθαρση), σε σύγκριση με τις 26.2 ώρες των υγιών εθελοντών. Κατά μέσο όρο, περίπου το 20% (εύρος = 5.6 έως 35.1) της ποσότητας λαμοτριγίνης στο σώμα απεκκρίθηκε κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αιμοκάθαρσης 4 ωρών. Για τον πληθυσμό αυτών των ασθενών, οι αρχικές δόσεις λαμοτριγίνης θα πρέπει να βασίζονται στα ταυτόχρονα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής. Οι μειωμένες δόσεις συντήρησης μπορεί να είναι δραστικές για ασθενείς με σημαντική ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με εφάπαξ δόση πραγματοποιήθηκε σε 24 ασθενείς με διάφορους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας και 12 υγιείς σαν ομάδα ελέγχου. Η μέση κάθαρση της λαμοτριγίνης ήταν 0.31, 0.24 ή 0.10 ml/min/kg, σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια 1^{ου}, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (κατηγοριοποίηση κατά Child-Pugh) αντίστοιχα, συγκριτικά με 0,34 ml/min/kg στην ομάδα ελέγχου. Η αρχική σταδιακή αύξηση της δόσης και οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει γενικά να είναι μειωμένες κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτριου βαθμού (Child-Pugh Βαθμού Β) και κατά 75% σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Βαθμού C) ηπατική ανεπάρκεια. Οι σταδιακά αυξανόμενες δόσεις και οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια του προϊόντος:

Μεταλλαξιόγonos δράση

Τα αποτελέσματα σειράς δοκιμών μεταλλαξιογένεσης δείχνουν ότι το Lamotrix δεν είναι μεταλλαξιόγonos και δεν δημιουργεί γενετικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Καρκινογόνος δράση

Το Lamotrix δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες στους αρουραίους και τους ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1 Κατάλογος των εκδόχων: Για όλες τις περιεκτικότητες: Λακτόζη μονοϋδρική,

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο γλυκολικό άμυλο, πολυβινυλοπυρρολιδόνη, οξείδιο του σιδήρου (κίτρινο) E 172, στεατικό μαγνήσιο.

6.2 Ασυμβατότητες: Δεν είναι γνωστές.

6.3 Διάρκεια ζωής: 36 μήνες σε θερμοκρασία $\leq 30^{\circ} \text{C}$.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Δεν είναι απαραίτητες

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη: Για όλες τις περιεκτικότητες: Τα δισκία συσκευάζονται σε Blister PVC – Al και περιέχονται σε κουτί από χαρτόνι των 30 δισκίων (3 blisters x 10 δισκία για όλες τις περιεκτικότητες) μαζί με την οδηγία χρήσεως.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού: Δεν είναι απαραίτητες

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.
Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα
Τηλ.: 210-6413160, Fax.: 210-6445375

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Lamotrix 25 mg/tab: 68367/12-12-2005,
Lamotrix 50 mg/tab: 68365/12-12-2005,
Lamotrix 100 mg/tab: 68364/12-12-2005,
Lamotrix 200 mg/tab: 68370/12-12-2005.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 12-12-2005_

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 15-1-2009