

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lamictal δισκία 25 mg.
Lamictal δισκία 50 mg.
Lamictal δισκία 100 mg.
Lamictal δισκία 200 mg.

Lamictal μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2 mg
Lamictal μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lamictal δισκία

Κάθε δισκίο Lamictal 25 mg περιέχει 25 mg λαμοτριγίνης.
Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 23,5 mg λακτόζης.
Κάθε δισκίο Lamictal 50 mg περιέχει 50 mg λαμοτριγίνης.
Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 46,9 mg λακτόζης.
Κάθε δισκίο Lamictal 100 mg περιέχει 100 mg λαμοτριγίνης.
Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 93,9 mg λακτόζης.
Κάθε δισκίο Lamictal 200 mg περιέχει 200 mg λαμοτριγίνης.
Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 109,0 mg λακτόζης.

Lamictal μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία

Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 2 mg περιέχει 2 mg λαμοτριγίνης.
Κάθε μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο Lamictal 5 mg περιέχει 5 mg λαμοτριγίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.
Μασώμενο/διασπειρόμενο δισκίο.

Δισκία 25 mg:

Ωχρά, κιτρινωπά-καφέ, πολύπλευρα, υπερελλειπτικά δισκία των 6.0 mm που φέρουν τα διακριτικά "GSEC7" στη μία πλευρά και "25" στην άλλη.

Δισκία 50 mg:

Ωχρά, κιτρινωπά-καφέ, πολύπλευρα, υπερελλειπτικά δισκία των 7.4 mm που φέρουν τα διακριτικά "GSEE1" στη μία πλευρά και "50" στην άλλη.

Δισκία 100 mg:

Ωχρά, κιτρινωπά-καφέ, πολύπλευρα, υπερελλειπτικά δισκία των 9.4 mm που φέρουν τα διακριτικά "GSEE5" στη μία πλευρά και "100" στην άλλη.

Δισκία 200 mg:

Ωχρά, κιτρινωπά-καφέ, πολύπλευρα, υπερελλειπτικά δισκία των 10.2 mm που φέρουν τα διακριτικά "GSEE7" στη μία πλευρά και "200" στην άλλη.

Δισκία μασώμενα/διασπειρόμενα 2 mg:

Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά δισκία των 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 ελλειπτικές καμπύλες σε ορθή γωνία. Τα δισκία μπορεί να είναι ελαφρώς διάστικτα.

Δισκία μασώμενα/διασπειρόμενα 5 mg:

Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία (μέγιστος άξονας 8.0 mm; Ελάχιστος άξονας 4.0 mm) με άρωμα φραγκοστάφυλου. Στη μια πλευρά φέρουν τα διακριτικά “GS CL2” και στην άλλη “5”. 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 Ι, 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

Δοσολογία

Τα δισκία Lamictal πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται ή θρυμματίζονται.

Τα μασώμενα/διασπειρώμενα δισκία Lamictal μπορούν να μασηθούν, να διαλυθούν σε μικρό όγκο νερού (η στάθμη του νερού να καλύπτει τουλάχιστον το δισκίο) ή να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε μερική ποσότητα των μασωμένων/διασπειρόμενων δισκίων.

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.

Επανεναρξη θεραπείας

Οι συνταγογράφοι γιατροί, κατά την επανεναρξη 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 υπερβαίνει τις πέντε ημιπεριόδους ζωής (βλέπε παράγραφο 5.2), η προοδευτική αύξηση της δόσης του Lamictal έως τη δόση συντήρησης θα πρέπει γενικά να πραγματοποιείται βάσει κατάλληλου προγράμματος.

Δεν συνιστάται επανεναρξη 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 του 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/ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, 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/ημερησίως 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/ ημερησίως (χορηγούμενα ως 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα)	25 mg/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, 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/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	100 mg/ ημερησίως (σε δύο ίσες δόσεις)	200 – 400 mg/ημερησίως (σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 100mg κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα Σε ορισμένους ασθενείς χρειάστηκε να χορηγηθούν 700 mg/ημερησίως 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/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	100 – 200 mg/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, 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/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	0,6 mg/κιλό/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	1 – 15 mg/ κιλό / ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 0,6 mg/kg/ ημερησίως κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα με μέγιστη δόση συντήρησης 200mg/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/ ημερησίως* (μία φορά ημερησίως)	0,3 mg/κιλό/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	1 – 5 mg/ κιλό / ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 0,3 mg/kg/ημερησίως κάθε μία έως δύο εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 200 mg/ημερησίως
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/ ημερησίως (σε δύο ίσες δόσεις)	1,2 mg κιλό/ ημερησίως (σε δύο ίσες δόσεις)	5 – 15 mg/ κιλό /ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 1,2 mg/kg/ημερησίως κάθε μία έως δύο εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 400 mg/ημερησίως
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 /ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	0,6 mg/κιλό/ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	1 – 10 mg/ κιλό /ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Για να επιτευχθεί η δόση συντήρησης, οι δόσεις μπορούν να αυξηθούν το πολύ κατά 0,6 mg/kg/ημερησίως κάθε μία έως δύο εβδομάδες, μέχρι το βέλτιστο αποτέλεσμα, με μέγιστη δόση συντήρησης 200 mg/ημερησίως

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 συνίσταται στην ταυτόχρονη θεραπεία με λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό.
*(Όπου τα δισκία των 2 mg είναι η χαμηλότερη περιεκτικότητα που κυκλοφορεί) ΣΗΜΕΙΩΣΗ:- Αν η υπολογισμένη ημερήσια δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό είναι 1 mg ή περισσότερο αλλά λιγότερο από 2 mg τότε τα μασώμενα/διασπειρώμενα 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 πρέπει να χορηγείται το Lamictal. ΜΗΝ επιχειρήσετε να χορηγήσετε μερική ποσότητα των μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.
*(Όπου τα δισκία των 5 mg είναι η χαμηλότερη περιεκτικότητα που κυκλοφορεί) ΣΗΜΕΙΩΣΗ:- Αν η υπολογισμένη ημερήσια δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό είναι 2,5 έως 5 mg τότε τα 5 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 2,5 mg, τότε η μασώμενη/διασπειρόμενη λαμοτριγίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. ΜΗΝ επιχειρήσετε να χορηγήσετε μερική ποσότητα των μασώμενων/διασπειρόμενων δισκίων.

** Εάν η υπολογισμένη δόση της λαμοτριγίνης δεν μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ολόκληρα δισκία, η δόση πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα κάτω στο πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο.

Προκειμένου να διασφαλίζεται η θεραπευτική δόση θα πρέπει να παρακολουθείται το σωματικό βάρος του παιδιού και η δόση να αναπροσαρμόζεται όταν αυτό αλλάζει. Σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 6 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 άνω των 18 ετών παρατίθενται στους πίνακες παρακάτω. Το μεταβατικό δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει προοδευτική αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης έως τη δόση σταθεροποίησης της θεραπείας συντήρησης μέσα σε χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων (Πίνακας 3), μετά την πάροδο των οποίων η θεραπεία με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα και/ή ΑΕΦ είναι δυνατόν να διακοπεί (Πίνακας 4), εφόσον αυτό ενδείκνυται κλινικά. 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/ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	100 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	200 mg/ημερησίως – συνήθης στόχος για βέλτιστο αποτέλεσμα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Δόσεις από 100 - 400 mg/ημερησίως 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 ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων	12,5 mg/ημερησίως (χορηγούμενα ως 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα)	25 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	50 mg/ημερησίως (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις)	100 mg/ημερησίως - συνήθης στόχος για βέλτιστο αποτέλεσμα (μία φορά ημερησίως ή σε δύο ίσες δόσεις) Η μέγιστη δόση 200 mg/ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση
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/ ημερησίως (μία φορά ημερησίως)	100 mg/ ημερησίως (σε δύο ίσες δόσεις)	200 mg/ ημερησίως (σε δύο ίσες δόσεις)	300 mg/ ημερησίως την 6η εβδομάδα, αν είναι απαραίτητο η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 400 mg/ ημερησίως την 7η εβδομάδα, προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα (σε δύο ίσες δόσεις)
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 συνίσταται στην ταυτόχρονη θεραπεία με λαμοτριγίνη και βαλπροϊκό.				

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

Πίνακας 4: Ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών- 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 λαμοτριγίνης (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/ημερησίως	200 mg/ημερησίως	Διατηρήστε αυτή τη δόση (200 mg/ ημερησίως) (σε δύο ίσες δόσεις)	
	200 mg/ημερησίως	300 mg/ημερησίως	400 mg/ημερησίως	Διατηρήστε αυτή τη δόση (400 mg/ημερησίως)
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:	400 mg/ημερησίως	400 mg/ημερησίως	300 mg/ημερησίως	200 mg/ημερησίως
	300 mg/ημερησίως	300 mg/ημερησίως	225 mg/ημερησίως	150 mg/ημερησίως

φαινοτυΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ριτοναβίρ η	200 mg/ ημερησίως	200 mg/ ημερησίως	150 mg/ ημερησίως	100 mg/ ημερησίως
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/ ημερησίως, σε δύο ίσες δόσεις) (δοσολογικό εύρος 100-400 mg/ημερησίως)			
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 400mg/ ημερησίως εάν χρειάζεται

Πίνακας 5: Ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών- 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 (πριν την προσθήκη)	Εβδομάδα 1 (έναρξη της προσθήκης)	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3 κι 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/ημερησίως	100 mg/ημερησίως	Διατηρήστε αυτή τη δόση (100 mg/ ημερησίως)	
	300 mg/ημερησίως	150 mg/ημερησίως	Διατηρήστε αυτή τη δόση (150 mg/ ημερησίως)	
	400 mg/ημερησίως	200 mg/ημερησίως	Διατηρήστε αυτή τη δόση (200 mg/ ημερησίως)	
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	200 mg/ημερησίως	200 mg/ημερησίως	300 mg/ημερησίως	400 mg/ημερησίως

προστίθενται τα παρακάτω χωρίς βαλπροϊκό:	150 mg/ ημερησίως	150 mg/ ημερησίως	225 mg/ ημερησίως	300 mg/ ημερησίως
	100 mg/ ημερησίως	100 mg/ ημερησίως	150 mg/ ημερησίως	200 mg/ ημερησίως
φαινοτοΐνη καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτόνη πριμιδόνη ριφαμπικίνη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη				
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 προδευτική αύξηση της δοσολογίας (200 mg/ ημερησίως, δοσολογικό εύρος 100-400 mg/ημερησίως)			
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 μια τυχαιοποιημένη 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 υπόψιν 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 διπλασιαστεί (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 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. 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 στον ορό 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 σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων (με ρυθμό που δεν ξεπερνά το 25% την ολικής ημερήσιας δόσης ανά εβδομάδα), εκτός αν από την κλινική ανταπόκριση της ασθενούς απαιτείται διαφορετική προσέγγιση. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η βασική συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στον όρο του αίματος δεν μεταβάλλεται, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων της λαμοτριγίνης τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη 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 στον ορό 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 ΜΑΖΙ ΜΕ 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 προσαρμογή της δόσης στη συνιστώμενη προοδευτική αύξηση της δοσολογίας 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 προσαρμογή της δόσης στη συνιστώμενη προοδευτική αύξηση της δοσολογίας της λαμοτριγίνης όταν η λαμοτριγίνη προστίθεται σε υπάρχουσα θεραπεία λοπιναβίρης/ριτοναβίρης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη δόσεις συντήρησης λαμοτριγίνης και δεν λαμβάνουν επαγωγείς γλουκουρονίδωσης, 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 ηλικιακά πληθυσμούς ενηλίκων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

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 συντήρησης λαμοτριγίνης μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

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 προοδευτική 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).

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 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 αυτοπεριοριζόμενα εξανθήματα, αν και έχουν αναφερθεί και περιστατικά σοβαρών εξανθημάτων που απαιτήσαν 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 Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία (DRESS - Drug Reaction

with Eosinophilia and Systemic Symptoms), επίσης γνωστό ως σύνδρομο υπερευαισθησίας (HSS) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς 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 ό,τι στους ενήλικες. Διαθέσιμα δεδομένα από διάφορες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η εμφάνιση εξανθημάτων που σχετίζεται με εισαγωγή παιδιών στο νοσοκομείο κυμαίνεται από 1 στα 300 έως 1 στα 100.

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

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

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

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 ό,τι σε ασθενείς χωρίς παρόμοιο ιστορικό.

Το αλληλίο HLA-B*1502 σε άτομα ασιατικής (κυρίως Κινεζικής Χαν και Ταϊλανδικής) καταγωγής έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης SJS/TEN όταν λαμβάνουν θεραπεία με λαμοτριγίνη. Εάν είναι γνωστό ότι αυτοί οι ασθενείς είναι θετικοί στο HLA-B*1502, η χρήση λαμοτριγίνης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Όλοι οι ασθενείς (παιδιά και ενήλικες) 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 σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με λαμοτριγίνη, παρά μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS, TEN ή DRESS με τη χρήση λαμοτριγίνης η θεραπεία με λαμοτριγίνη δεν θα πρέπει να χορηγηθεί σε αυτό τον ασθενή ποτέ.

Έχει επίσης αναφερθεί η εμφάνιση εξανθήματος στο πλαίσιο του DRESS: γνωστού επίσης ως σύνδρομο υπερευαισθησίας, το οποίο εκδηλώνεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα του προσώπου, αιματολογικές, ηπατικές, νεφρικές διαταραχές και άσηπτη μηνιγγίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο υπερευαισθησίας παρουσιάζει ένα πλατύ εύρος κλινικής σοβαρότητας και μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή 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 άσηπτη μηνιγγίτιδα ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά επανεμφανίσθηκε 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 άσηπτης μηνιγγίτιδας σχετιζόμενης με προηγούμενη θεραπεία με λαμοτριγίνη.

Υπάρχουν επίσης αναφορές αντιδράσεων φωτοευαισθησίας που σχετίζονται με τη χρήση λαμοτριγίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αρκετές περιπτώσεις, η αντίδραση εμφανίστηκε κατόπιν χορήγησης υψηλής δόσης (400 mg ή περισσότερο), κλιμάκωσης της δόσης ή ταχείας τιτλοποίησης της δόσης προς τα επάνω. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης φωτοευαισθησίας σχετιζόμενης με τη χρήση λαμοτριγίνης (όπως υπερβολικό ηλιακό έγκαυμα) πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης λαμοτριγίνης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με λαμοτριγίνη κρίνεται κλινικώς αιτιολογημένη, ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι πρέπει να αποφεύγει την έκθεση στην ηλιακή και στην τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία και να λαμβάνει προστατευτικά μέτρα (π.χ. χρήση προστατευτικών ενδυμάτων και αντηλιακών προϊόντων).

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύτωση (HLH)

HLH έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λαμοτριγίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η HLH χαρακτηρίζεται από σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, εξάνθημα, νευρολογικά συμπτώματα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, κυτταροπενίες, υψηλή φερριτίνη ορού, υπερτριγλυκεριδαμία και ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας και πήξης. Τα συμπτώματα γενικά εμφανίζονται εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, η HLH μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα που σχετίζονται με την HLH και θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με λαμοτριγίνη.

Αξιολογήστε άμεσα τους ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα σημεία και συμπτώματα και εξετάστε το ενδεχόμενο διάγνωσης της HLH. Η λαμοτριγίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν δεν μπορεί να καθοριστεί μια εναλλακτική αιτιολογία.

Κλινική επιδείνωση και κίνδυνος αυτοκτονίας

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μία μετά ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστοί και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για τη λαμοτριγίνη.

Κατά συνέπεια οι ασθενείς 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.

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 σημαντικού 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 εμφανίσθηκε 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). Η μείωση των επιπέδων της λαμοτριγίνης έχει συσχετιστεί με απώλεια του ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων. Μετά από τιτλοποίηση είναι πιθανό να πρέπει 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 επαγωγέα 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 εμμήνου ρύσεως, π.χ. αιμορραγία μεταξύ των κύκλων.

Διυδροφολική ρεδουκτάση

Η λαμοτριγίνη αναστέλλει σε μικρό βαθμό τη δράση της διυδροφολική 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 και 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, συνίσταται 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 και άλλες ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού και της αγωγιμότητας

Αρρυθμιογόνος διαταραχή ST-T και τυπικό πρότυπο ΗΚΓ Brugada έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμοτριγίνη.

Με βάση *in vitro* ευρήματα, η λαμοτριγίνη θα μπορούσε δυνητικά να επιβραδύνει την κοιλιακή αγωγιμότητα (διεύρυνση του QRS) και να προκαλέσει προαρρυθμία σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις σε ασθενείς με καρδιακή νόσο. Η λαμοτριγίνη συμπεριφέρεται ως ένας ασθενής αντιαρρυθμικός παράγοντας κατηγορίας IB με σχετικό δυνητικό κίνδυνο σοβαρών ή θανατηφόρων καρδιακών συμβάντων. Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αποκλειστών διαύλων νατρίου μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε θεραπευτικές δόσεις έως 400 mg/ημέρα, η λαμοτριγίνη δεν επιβραδύνει την κοιλιακή αγωγιμότητα (διεύρυνση του QRS) ούτε προκάλεσε παράταση του QT σε υγιή άτομα σε μια ενδελεχή μελέτη QT. Η χρήση της λαμοτριγίνης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς με κλινικά σημαντική δομική ή λειτουργική καρδιακή νόσο, όπως το σύνδρομο Brugada ή άλλες παθήσεις των καρδιακών διαύλων, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσο, κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή κοιλιακές αρρυθμίες. Εάν η χρήση λαμοτριγίνης για αυτούς τους ασθενείς κρίνεται σκόπιμη κλινικά, θα πρέπει πριν από την έναρξη χορήγησης της λαμοτριγίνης να έχει προηγηθεί καρδιολογική εκτίμηση.

Έκδοχα

Τα δισκία Lamictal (25, 50, 100 και 200 mg δισκία) περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, ανεπάρκεια ολικής λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα δισκία Lamictal και τα μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία Lamictal περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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 ραβδομύωση, πολυοργανική δυσλειτουργία και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, με θανατηφόρα πολλές 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 επιληπτικών κρίσεων, 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 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής σκέψης και συμπεριφοράς σε παιδιά και εφήβους με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Οι ουριδίνιο 5'-διφωσφο (UDP)-γλυκουρωνιλ-τρανσφεράσες (UGTs) έχουν ταυτοποιηθεί ως τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης. Τα φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν τη γλυκουρονιδίωση 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. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η λαμοτριγίνη προκαλεί κλινικά σημαντική επαγωγή ή αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Η λαμοτριγίνη μπορεί να επάγει το δικό της μεταβολισμό, αλλά η επίδραση είναι μέτρια και απίθανο να έχει κλινικά σημαντικές επιπτώσεις.

Τα φάρμακα εκείνα που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν κλινικά σχετική επίδραση στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης, περιγράφονται στον Πίνακα 6. Ειδική καθοδήγηση για τη δοσολογία αυτών των φαρμάκων παρέχεται στην παράγραφο 4.2. Επιπλέον, αυτός ο πίνακας παραθέτει τα φάρμακα εκείνα που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης. Η συγχορήγηση τέτοιων φαρμάκων γενικά δεν αναμένεται να οδηγεί σε κάποια κλινική επίπτωση. Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς των οποίων η επιληψία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της λαμοτριγίνης.

Πίνακας 6: Επίδρασεις φαρμάκων στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης

Φάρμακα που αυξάνουν τη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης	Φάρμακα που μειώνουν τη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης	Φάρμακα που έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης
Βαλπροϊκό	Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη*	Αριπιπραζόλη
	Καρβαμαζεπίνη	Βουπροπιόνη
	Συνδυασμός αιθυνυλοιστραδιόλης/λεβονοργεστρέλης*	Φελμπαμάτη
	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	Γκαμπαπεντίνη
	Φαινοβαρβιτόνη	Λακοσαμίδα
	Φαινυτοΐνη	Λεβετιρακετάμη
	Πριμιδόνη	Λίθιο
	Ριφαμπικίνη	Ολανζαπίνη
		Οξυκαρβαζεπίνη
		Παρακεταμόλη
		Περαμπανέλη
		Πρεγκαμπαλίνη
		Τοπιραμάτη
		Ζονισαμίδα

* Για καθοδήγηση σχετικά με την δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2) συν για γυναίκες που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά βλέπε επίσης Ορμονικά αντισυλληπτικά στην παράγραφο 4.4

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 πυριμιδόνη), τα οποία επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 επάγουν επίσης τις UGTs και επομένως ενισχύουν το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη ή πριμιδόνη, 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 γκαμπταμπεντίνη, η γκαμπταμπεντίνη 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 στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από ταυτόχρονη χορήγηση πρεγκαμπαλίνης (200 mg 3 φορές ημερησίως). Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη λαμοτριγίνη και στην πρεγκαμπαλίνη.

Η τοπιραμάτη δεν επιφέρει μεταβολή στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στο πλάσμα. Η χορήγηση της λαμοτριγίνης έχει 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/ημερησίως) και λαμοτριγίνης (150 έως 500 mg/ημερησίως) 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 δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής ή έναρξης.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν συμπληρωματική χορήγηση περαμπανέλης σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και πρωτογενώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, η υψηλότερη δόση περαμπανέλης που αξιολογήθηκε (12 mg/ημέρα) αύξησε την κάθαρση της λαμοτριγίνης κατά λιγότερο από 10%.

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 βουπροπριόνης 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. Η χορήγηση 200 mg λαμοτριγίνης δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ολανζαπίνης.

Πολλαπλές χορηγούμενες από του στόματος δόσεις λαμοτριγίνης 400 mg ημερησίως σε 14 υγιείς ενήλικες εθελοντές δεν φάνηκε να επηρεάζουν σε κλινικά σημαντικό βαθμό τη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης 2 mg ρισπεριδόνης. Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση 2mg ρισπεριδόνης και λαμοτριγίνης, 12 από τους 14 εθελοντές παρουσίασαν υπνηλία, ενώ 1 από τους 20 ασθενείς που έλαβαν μόνο ρισπεριδόνη και κανέναν 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 περίοδο 7 ημερών και συνέχισαν άπαξ ημερησίως για επιπλέον 7 ημέρες. Παρατηρήθηκε μία μέση μείωση περίπου 10% στην C_{max} και AUC της λαμοτριγίνης.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι ο σχηματισμός του κύριου μεταβολίτη της λαμοτριγίνης, του 2-N-γλυκουρονιδίου, αναστέλλεται μερικώς μετά από ταυτόχρονη επώαση με αμιτριπυλίνη, βουπροπριόνη, κλοναζεπάμη, αλοπεριδόλη ή λοραζεπάμη. Τα πειράματα αυτά απέδειξαν επίσης ότι ο μεταβολισμός της λαμοτριγίνης δεν είναι πιθανόν να αναστέλλεται από την κλοζαπίνη, τη φλουοξετίνη, τη φαινελζίνη, τη ρισπεριδόνη, τη σερτραλίνη 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 αιθυνυλοιστραδιόλης/150 μg λεβονοργεστρέλης σε ένα χορηγούμενο από του στόματος αντισυλληπτικό χάπι είχε σαν αποτέλεσμα το διπλασιασμό περίπου της από του στόματος κάθαρσης της λαμοτριγίνης, με συνέπεια τη μέση μείωση των AUC και C_{max} της κατά 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 κατά μέσο όρο σχεδόν 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

αιθυνυλοιστραδιόλης, 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 μέση μείωση των AUC και C_{max} της λεβονοργεστρέλης κατά 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, παρατηρήθηκε ότι η ριφαμπικίνη αυξάνει την κάθαρση της λαμοτριγίνης και ο μειωμένος χρόνος ημίσειας ζωής της λαμοτριγίνης οφείλεται στην ενεργοποίηση των ηπατικών ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη γλυκουρονίδωσή της. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ριφαμπικίνη, πρέπει να εφαρμοστεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν σαν αποτέλεσμα τον υποδιπλασιασμό των συγκεντρώσεων 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).

Σε μια μελέτη σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, η παρακεταμόλη 1g (τέσσερις φορές την ημέρα) μείωσε την AUC στο πλάσμα και την C_{min} της λαμοτριγίνης κατά μέσο όρο 20% και 25%, αντίστοιχα.

Δεδομένα από *in vitro* αξιολόγηση υποδεικνύουν ότι η λαμοτριγίνη, αλλά όχι ο N(2)-γλουκουρονιδικός μεταβολίτης, είναι αναστολέας του Οργανικού Μεταφορέα 2 (OCT 2) σε δυνητικά κλινικά σημαντικές 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 και τα οποία είναι υποστρώματα του OCT 2 (π.χ μεθορμίνη, γκαμπαπεντίνη και βαρενικλίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η κλινική σημασία αυτού δεν έχει καθορισθεί σαφώς, ωστόσο χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται αυτά τα 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 πρέπει να επανεξετάζεται στην περίπτωση που μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για την επιληψία 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 πρέπει να προτιμάται όπου είναι δυνατόν επειδή η θεραπεία με πολλά ΑΕΦ μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών σε σχέση με τη μονοθεραπεία ανάλογα με τα χορηγούμενα αντιεπιληπτικά.

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με τη λαμοτριγίνη

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με λαμοτριγίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (περισσότερες από 8700) δεν υποδεικνύει σημαντική αύξηση του κινδύνου για μείζονες συγγενείς δυσπλασίες περιλαμβανομένων της σχιστοστομίας. 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 ρεδοουκτάσης 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. Η λήψη φολικού οξέος κατά το σχεδιασμό της εγκυμοσύνης αλλά και στην αρχή της πρέπει να εξετάζεται.

Φυσιολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της λαμοτριγίνης και /ή το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Υπάρχουν αναφορές μειωμένων επιπέδων της 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 τον κίνδυνο 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 στενά 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 πιθανά οφέλη του θηλασμού θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών βλαβερών επιδράσεων στο βρέφος. Αν μια γυναίκα που υποβάλλεται σε θεραπεία με λαμοτριγίνη αποφασίσει να θηλάσει, το βρέφος θα πρέπει να παρακολουθείται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καταστολή, εξάνθημα και μικρή αύξηση βάρους.

Γονιμότητα

Πειράματα σε ζώα δεν απεκάλυψαν έκπτωση γονιμότητας προκαλούμενη από τη λαμοτριγίνη (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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 συμβουλευόμαστε το γιατρό τους σχετικά με τα ειδικά θέματα οδήγησης και επιληψίας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. 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 αποφασίσουν να οδηγήσουν ή να χειριστούν κάποιο μηχάνημα θα πρέπει να γνωρίζουν πώς τους επηρεάζει η θεραπεία με Lamictal.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις ενδείξεις επιληψία και διπολική διαταραχή βασίζονται στα επι του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και άλλη κλινική εμπειρία και παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Οι κατηγορίες συχνότητας παρήχθησαν από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία σε επιληψία (προσδιορίζονται με[†]) και διπολική διαταραχή (προσδιορίζονται με[§]). Όπου οι κατηγορίες συχνότητας διαφέρουν μεταξύ στοιχείων από κλινικές δοκιμές μεταξύ επιληψίας και διπολικής διαταραχής, παρουσιάζεται η πιο συντηρητική συχνότητα. Ωστόσο, δεν είναι 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 από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιματολογικές ανωμαλίες ¹ συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λευκοπενίας, αναιμίας, θρομβοπενίας, πανκυτταροπενίας, απλαστικής αναιμίας, ακοκκιοκυταραιμίας	Πολύ σπάνιες
	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύτωση (HLH) (βλέπε παράγραφο 4.4)	Πολύ σπάνιες
	Λεμφαδενοπάθεια ¹ , Ψευδολέμφωμα	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο υπερευαισθησίας ²	Πολύ σπάνιες
	Υπογαμμασφαιριναιμία	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Επιθετικότητα, ευερεθιστότητα	Συχνές
	Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, τικ (κινητικά και/ή φωνητικά τικ)	Πολύ σπάνιες
	Εφιάλτες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^{†§}	Πολύ συχνές
	Υπνηλία ^{†§} , ζάλη ^{†§} , τρόμος [†] , αϋπνία [†] , επιθετικότητα [§]	Συχνές
	Αταξία [†]	Όχι συχνές

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
	Νυσταγμός [†] , Άσηπτη μηνιγγίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Σπάνιες
	Αστάθεια, κινητικές διαταραχές, επιδείνωση νόσου του Πάρκινσον ³ , εξωπυραμιδικές διαταραχές, χορειοαθέτωση [†] , αύξηση συχνότητας επιληπτικών κρίσεων	Πολύ σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία [†] , θάμβος οράσεως [†]	Όχι συχνές
	Επιπεφυκίτιδα	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία [†] , έμετος [†] , διάρροια [†] , ξηροστομία [§]	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία ⁴ , αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικό εξάνθημα ^{5†§}	Πολύ συχνές
	Αλωπεκία, αντίδραση φωτοευαισθησίας	Όχι συχνές
	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens–Johnson [§]	Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Πολύ σπάνιες
	Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικό εξάνθημα ^{5†§}	Πολύ συχνές
	Σύνδρομο Stevens–Johnson [§]	Σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία [§]	Συχνές
	Αντιδράσεις προσομοιάζουσες με λύκο	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα, σύνδρομο διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας και ραγοειδίτιδας	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση [†] , πόνος [§] , οσφυαλγία [§]	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

¹ Οι αιματολογικές ανωμαλίες και η λεμφαδενοπάθεια μπορεί να σχετίζονται ή όχι με Φαρμακευτική αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)/σύνδρομο υπερευαισθησίας (βλέπε Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση και Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος²)

² Η εμφάνιση εξανθήματος έχει επίσης αναφερθεί ως μέρος αυτού του συνδρόμου γνωστού επίσης και ως DRESS. Η κατάσταση αυτή εκδηλώνεται με ποικίλα συστηματικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, οίδημα του προσώπου και αιματολογικές, ηπατικές και νεφρικές διαταραχές. Το σύνδρομο παρουσιάζει ένα ευρύ

φάσμα κλινικής σοβαρότητας και μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή 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 εμφανιστούν τέτοια σημεία και συμπτώματα η κατάσταση του ασθενούς πρέπει να εκτιμηθεί άμεσα και αν δεν υπάρχει εναλλακτική αιτιολογία να διακοπεί η θεραπεία με Lamictal (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

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

⁵ Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες, δερματικά εξανθήματα παρατηρήθηκαν στο έως 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 των οκτώ πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με λαμοτριγίνη 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 υπάρχουν σπάνιες αναφορές σχετιζόμενων θανάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης εξανθήματος φαίνεται να συνδέεται ισχυρά με:

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

Υπάρχουν αναφορές για μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με λαμοτριγίνη. Ο μηχανισμός με τον οποίο η λαμοτριγίνη επηρεάζει τον μεταβολισμό των οστών δεν έχει αναγνωρισθεί.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Έχει αναφερθεί οξεία λήψη δόσεων κατά 10 έως 20 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη θεραπευτική δόση περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών. Η υπερδοσολογία σχετίζεται με συμπτώματα συμπεριλαμβανόμενων του νυσταγμού, της αταξίας, διαταραχή της συνείδησης, σπασμός γενικευμένης επιληψίας και κώμα. Διεύρυνση του QRS (καθυστέριση ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας) και παράταση του QT 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 υπάρχει ένδειξη, πρέπει να εφαρμόζεται θεραπευτική αγωγή με σκοπό τη μείωση της απορρόφησης (ενεργός άνθρακας). Επιπλέον αντιμετώπιση πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ένδειξη λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές επιδράσεις στην καρδιακή αγωγιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ενδοφλέβιας λιπιδικής θεραπείας μπορεί να εξεταστεί για την αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας που ανταποκρίνεται ανεπαρκώς στο διττανθρακικό νάτριο. 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 εξαρτώμενο από τη χρήση και την τάση αποκλειστή των ηλεκτροδυναμικών διαύλων νατρίου. Αναστέλλει την επιμένουσα 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 στην αντισπασμωδική δράση 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 φαινοτοΐνης όσο και 10 mg διαζεπάμης είχε σαν αποτέλεσμα την σημαντική 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 από του στόματος δόσεων 600mg 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.

Μελέτη της επίδρασης της λαμοτριγίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα

Μια μελέτη σε υγιείς ενήλικες εθελοντές αξιολόγησε την επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων λαμοτριγίνης (έως 400 mg/ημέρα) στην καρδιακή αγωγιμότητα, όπως αξιολογήθηκε με ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της λαμοτριγίνης στο διάστημα QT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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 παρουσίαζαν 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 μανιακό 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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 αξιολογήθηκε σε μια μικρή διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη απόσυρσης. Η θεραπεία ξεκίνησε σε 177 άτομα, με τιτλοποιημένο δοσολογικό σχήμα παρόμοιο με αυτό των παιδιών ηλικίας 2 έως 12 ετών. Τα δισκία λαμοτριγίνης 2 mg είναι η μικρότερη διαθέσιμη περιεκτικότητα, επομένως το τυπικό δοσολογικό σχήμα προσαρμόστηκε σε ορισμένες περιπτώσεις κατά τη φάση τιτλοποίησης (για παράδειγμα, με τη χορήγηση ενός δισκίου 2 mg ανά δύο ημέρες όταν η υπολογιζόμενη δόση ήταν μικρότερη από 2 mg). Τα επίπεδα ορού μετρήθηκαν στο τέλος της εβδομάδας 2 της τιτλοποίησης και η επακόλουθη δόση είτε μειώθηκε είτε δεν αυξήθηκε εάν η συγκέντρωση υπερέβαινε τα 0,41 µg/mL, την αναμενόμενη συγκέντρωση σε ενήλικες σε αυτό το χρονικό σημείο. Απαιτήθηκαν μειώσεις της δόσης έως και 90% σε ορισμένους ασθενείς στο τέλος της εβδομάδας 2. Τριάντα οκτώ άτομα που ανταποκρίθηκαν (> 40% μείωση στη συχνότητα των κρίσεων) τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή συνέχιση της λαμοτριγίνης. Το ποσοστό των 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 έχουν εκτεθεί σε λαμοτριγίνη σε εύρος δόσεων 1 έως 15 mg/kg/ημέρα για έως και 72 εβδομάδες. Το προφίλ ασφάλειας της λαμοτριγίνης σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 2 ετών ήταν παρόμοιο με αυτό στα μεγαλύτερα παιδιά, εκτός από το ότι κλινικά σημαντική επιδείνωση των κρίσεων ($\geq 50\%$) αναφέρθηκε πιο συχνά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (26%) σε σύγκριση σε μεγαλύτερα παιδιά (14%).

Σύνδρομο Lennox-Gastaut

Δεν υπάρχουν δεδομένα για μονοθεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox Gastaut.

Πρόληψη επεισοδίων διάθεσης σε παιδιά (ηλικίας 10-12 ετών) και εφήβους (ηλικίας 13-17 ετών)

Μια πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη απόσυρσης, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λαμοτριγίνης IR ως επιπρόσθετη θεραπεία συντήρησης για την καθυστέρηση των επεισοδίων διαταραχής διάθεσης σε αγόρια και κορίτσια παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) που είχαν διαγνωστεί με διπολική διαταραχή τύπου I και βρίσκονταν σε φάση υποχώρησης ή βελτίωσης ενός διπολικού επεισοδίου, ενώ λάμβαναν θεραπεία με λαμοτριγίνη σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χορήγηση αντιψυχωσικών ή άλλων φαρμάκων σταθεροποίησης της διάθεσης.

Το αποτέλεσμα όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (χρόνος εμφάνισης διπολικού επεισοδίου - 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 0 στο εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λαμοτριγίνη απορροφάται ταχέως και πλήρως από το έντερο χωρίς την εμφάνιση σημαντικού βαθμού 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.

Βιομετατροπή

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.

Απομάκρυνση

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 συγχωρηγούμενα 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 προσαρμοσμένη 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)

Βρέφη 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 μέση ημιπερίοδος ζωής υπολογίστηκε στις 23 ώρες για βρέφη μικρότερα 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 ενδο ατομική 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 ανεπάρκεια

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 ημίσειας ζωής ήταν στις 42,9 ώρες (στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), 57,4 ώρες (μεταξύ των συνεδριών της αιμοκάθαρσης) 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 ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)

Ηπατική ανεπάρκεια

Μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης πραγματοποιήθηκε σε 24 άτομα με ποικίλους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας και σε 12 υγιείς εθελοντές οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Η μέση φαινομενική κάθαρση της λαμοτριγίνης ανήλθε σε 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 των εμβρύων. 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 παρατηρήθηκε επίδραση στην ικανότητα μάθησης με τη δοκιμασία Biel, μικρή καθυστέρηση στο βαλανοακροπρσθιαίο διαχωρισμό, κολπική διαστολή και μειωμένη μεταγενετική αύξηση του σωματικού βάρους στα ζώα της F1 γενιάς μετά την έκθεση σε δόσεις μικρότερες της θεραπευτικής δόσης των ανήλικων ανθρώπων, με βάση τη συνολική επιφάνεια σώματος.

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).

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λαμοτριγίνη παρουσιάζει αντιαρρυθμική δράση κατηγορίας IB σε θεραπευτικά συγκεντρώσεις. Αναστέλλει τους ανθρώπινους καρδιακούς διαύλους νατρίου με ταχεία έναρξη δράσης και εξισορρόπηση και ισχυρή εξάρτηση από την τάση, που είναι σύμφωνη με άλλους αντιαρρυθμικούς παράγοντες κατηγορίας IB. Σε θεραπευτικές δόσεις, η λαμοτριγίνη δεν επιβράδυνε την κοιλιακή αγωγιμότητα (διεύρυνση του QRS) σε υγιή άτομα σε μια ενδεδειγμένη μελέτη QT. Ωστόσο, σε ασθενείς με κλινικά σημαντική δομική ή λειτουργική καρδιακή νόσο η λαμοτριγίνη θα μπορούσε δυνητικά να επιβραδύνει την κοιλιακή αγωγιμότητα (διεύρυνση του QRS) και να προκαλέσει προαρρυθμία (βλέπε παράγραφο 4.4).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία 25, 50, 100 και 200 mg:

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυταρίνη μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη K30
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (Τύπου A)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)
Στεατικό μαγνήσιο.

Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2 και 5 mg:

Ασβέστιο ανθρακικό
Υδροξυπροπυλοκυταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Αργίλιο μαγνήσιο πυριτικό
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (Τύπου A)
Ποβιδόνη K30
Σακχαρίνη νατρίου
Στεατικό μαγνήσιο
Βελτιωτικό γεύσης φραγκοστάφυλο.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασία κυψέλης

Δισκία 25, 50, 100 και 200 mg, μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 25 mg:

Κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο ή κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο ανθεκτική στο άνοιγμα από παιδιά.

Συσκευασία 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 ή 100 δισκίων.

Κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο

Starter pack 21 ή 42 δισκίων.

Δισκία 50 mg:

Κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο ή κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο/χαρτί ανθεκτική στο άνοιγμα από παιδιά.

Συσκευασία 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ή 100 δισκίων.

Κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο

Starter pack 42 δισκίων.

Δισκία 100 mg:

Κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο ή κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο/χαρτί ανθεκτική στο άνοιγμα από παιδιά.

Συσκευασία 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 ή 100 δισκίων.

Δισκία 200 mg:

Κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο ή κυψέλη από φύλλο PVC/αργίλιο/χαρτί ανθεκτική στο άνοιγμα από παιδιά.

Συσκευασία 28, 30, 42, 56 ή 100 δισκίων.

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

Συσκευασία 14, 28, 30, 42, 56 ή 60 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 Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε., Λεωφ. Κηφισίας 266, 15232 Χαλάνδρι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κωδικός προϊόντος

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 25mg: 2018101
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50mg: 2018102
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100mg: 2018103
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200mg: 2018107
Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2mg: 2018110
Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5mg: 2018104

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

	Ημερομηνία πρώτης έγκρισης	Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 25 mg	30/4/1992	2/4/2008
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg	30/4/1992	2/4/2008
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100 mg	30/4/1992	2/4/2008
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg	8/4/1996	2/4/2008
Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 2 mg	10/3/2005	2/4/2008
Μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία 5 mg	19/4/1995	2/4/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ