

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamictal, 2 mg närimis/dispergeeruvad tabletid.  
Lamictal 5 mg, närimis/dispergeeruvad tabletid.  
Lamictal 25 mg, närimis/dispergeeruvad tabletid.  
Lamictal 50 mg, närimis/dispergeeruvad tabletid.  
Lamictal 100 mg, närimis/dispergeeruvad tabletid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Lamictal 2 mg närimis/dispergeeruv tablett sisaldab 2 mg lamotrigiini.  
Iga Lamictal 5 mg närimis/dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg lamotrigiini.  
Iga Lamictal 25 mg närimis/dispergeeruv tablett sisaldab 25 mg lamotrigiini.  
Iga Lamictal 50 mg närimis/dispergeeruv tablett sisaldab 50 mg lamotrigiini.  
Iga Lamictal 100 mg närimis/dispergeeruv tablett sisaldab 100 mg lamotrigiini.

INN. *Lamotriginum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Närimis/dispergeeruv tablett.

2 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:

Mustsõstra lõhnaga valge kuni tuhmvalge ümmargune 4,8 mm tablett. Üks külg on kaldservaga ja sellele on märgitud „LTG” numbri 2 kohal. Teisel küljel on kaks parema nurga alt osaliselt kattuvat superellipsit. Tabletid võivad olla veidi laigulised.

5 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:

Mustsõstra lõhnaga valge kuni tuhmvalge pikendatud kaksikkumer tablett (pikem külg 8,0 mm; lühem külg 4,0 mm), mille ühele küljele on märgitud „GS CL2” ja teisele „5”. Tabletid võivad olla veidi laigulised.

25 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:

Mustsõstra lõhnaga valge kuni tuhmvalge mitmetahuline superellipsi kujuga pikkusega 5,2 mm tablett, mille ühele küljele on märgitud „GSCL5” ja teisele „25”. Tabletid võivad olla veidi laigulised.

50 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:

Mustsõstra lõhnaga valge kuni tuhmvalge mitmetahuline superellipsi kujuga tablett, pikkusega 6,6 mm mille ühele küljele on märgitud „GSCX7” ja teisele „50”. Tabletid võivad olla veidi laigulised.

100 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:

Mustsõstra lõhnaga valge kuni tuhmvalge mitmetahuline superellipsi kujuga tablett, pikkusega 8,3 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSCL7” ja teisele „100”. Tabletid võivad olla veidi laigulised.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Epilepsia

### Täiskasvanud ning 13-aastased ja vanemad noorukid

- Täiendav ravi või monoteeraapia partsiaalsete ja generaliseerunud epilepsiahoogude, sh toonilis-klooniliste krampide korral.
- Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krambid. Lamictal'i kasutatakse täiendava ravimina, kuid Lennox-Gastaut' sündroomi korral ravi alustamisel võib seda kasutada esmase epilepsiavastase ravimina.

### 2...12-aastased lapsed ja noorukid

- Täiendav ravi partsiaalsete ja generaliseerunud epilepsiahoogude, sh toonilis-klooniliste krampide ja Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krampide korral.
- Monoteeraapia tüüpiliste absanside korral.

### Bipolaarne häire

#### Täiskasvanud alates 18. eluaastast

- Depressiivsete episoodide profülaktika bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel, kellel esinevad valdavalt depressiivsed episoodid (vt lõik 5.1).

Lamictal ei ole näidustatud maniakaalsete või depressiivsete episoodide akuutraviks.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Lamictal närimis/dispergeeruvaid tablette võib närida, lahustada väikeses koguses vees (minimaalne kogus peab katma terve tableti) või neelata tervelt koos vähese veega.

Kui lamotrigiini arvatud annust (nt kasutamisel epilepsiaga lastel või maksakahjustusega patsientidel) ei ole võimalik manustada tervete tablettidena, tuleb manustada kõige väiksemale tervete tablettide arvule vastav annus.

### Ravi uuesti alustamine

Lamictal-ravi uuesti alustamisel patsientidel, kes on ravi mis tahes põhjusel katkestanud, tuleb hinnata annuse järk-järgulise suurendamise vajadust säilitusannuseni, kuna lamotrigiini suurte algannuste ja annuse soovitatust kiirema suurendamisega on seotud raskekujulise lööbe oht (vt lõik 4.4). Mida pikem aeg on möödunud eelmise annuse manustamisest, seda enam peab kaaluma tiitrimist säilitusannuseni. Kui aeg lamotrigiini äräjätmisest ületab viiekordset poolväärtusaega (vt lõik 5.2), on üldjuhul vajalik Lamictal'i annuse suurendamine säilitusannuseni vastavalt ettenähtud skeemile.

Lamictal-ravi ei soovitata uuesti alustada patsientidel, kes on ravi katkestanud eelneva lamotrigiinraviga seotud lööbe tõttu, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab märgatavalt võimalikud ohud.

### Epilepsia

Järgnevalt on toodud annuse suurendamise soovitusel ja säilitusannused täiskasvanutele ja üle 13-aastastele noorukitele (tabel 1) ning 2...12-aastastele lastele ja noorukitele (tabel 2). Lööbe tekkimise ohu tõttu ei tohi algannust ületada ning edasist annust suurendada kiiremini kui soovitatud (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt kasutatavad epilepsiavastased ravimid jäetakse ära või teised epilepsiavastased ravimid lisatakse lamotrigiini sisaldavatele raviskeemidele, tuleb arvestada selle võimaliku mõjuga lamotrigiini farmakokineetikale (vt lõik 4.5).

*Tabel 1: Täiskasvanud ja noorukid alates 13. eluaastast – soovitatav raviskeem epilepsia korral*

Raviskeem	Nädalad 1 + 2	Nädalad 3 + 4	Tavaline säilitusannus
<b>Monoteraapia:</b>	25 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	50 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	100...200 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 50...100 mg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni  Soovitud ravivastuse saavutamiseks on mõned patsiendid vajanud 500 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi KOOS valproadiga (lamotrigiini glükuronidatsiooni inhibiitor – vt lõik 4.5):</b>			
Seda raviskeemi tuleb kasutada koos valproadiga hoolimata teiste ravimite samaaegsest kasutamisest	12,5 mg ööpäevas (manustades 25 mg ülepäeviti)	25 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	100...200 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 25...50 mg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni
<b>Täiendav ravi ILMA valproadita ja KOOS lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5):</b>			
Seda raviskeemi tuleb kasutada ilma valproadita, kuid koos järgmiste ravimitega:  fenütoiin karbamasepiin fenobarbitaal primidoon rifampitsiin lopinaviir/ritonaviir	50 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	100 mg ööpäevas (kahe eraldi annusena)	200...400 mg ööpäevas (kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 100 mg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni  Soovitud ravivastuse saavutamiseks on mõned patsiendid vajanud 700 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi ILMA valproadi ja ILMA lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimiteta (vt lõik 4.5):</b>			
Seda raviskeemi tuleb kasutada koos teiste ravimitega, mis ei inhibeeri ega indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni	25 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	50 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	100...200 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 50...100 mg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni
Patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mille farmakokineetilised koostoimed lamotrigiiniga on siiani teadmata (vt lõik 4.5), on soovitatav kasutada koos valproadiga annustamise skeemi.			

*Tabel 2: 2...12-aastased lapsed ja noorukid – soovitatav raviskeem epilepsia korral (ööpäevane koguannus mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas)*

Raviskeem	Nädalad 1 + 2	Nädalad 3 + 4	Tavaline säilitusannus
<b>Monoteraapia tüüpiliste absanside korral:</b>	0,3 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	0,6 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	1...15 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 0,6 mg/kg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni, maksimaalne säilitusannus on 200 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi KOOS valproaadiga (lamotrigiini glükuronidatsiooni inhibiitor – vt lõik 4.5):</b>			
Seda raviskeemi tuleb kasutada koos valproaadiga hoolimata teiste ravimite samaaegsest kasutamisest	0,15 mg/kg ööpäevas* (üks kord ööpäevas)	0,3 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	1...5 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 0,3 mg/kg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni; maksimaalne säilitusannus on 200 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi ILMA valproaadita ja KOOS lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5):</b>			
Seda raviskeemi tuleb kasutada ilma valproaadita, kuid koos järgmiste ravimitega:  fenütoin karbamasepiin fenobarbitaal primidoon rifampitsiin lopinaviir/ritonaviir	0,6 mg/kg ööpäevas (kahe eraldi annusena)	1,2 mg/kg ööpäevas (kahe eraldi annusena)	5...15 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 1,2 mg/kg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni; maksimaalne säilitusannus on 400 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi ILMA valproaadi ja ILMA lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5):</b>			
Seda raviskeemi tuleb kasutada koos teiste ravimitega, mis ei inhibeeri ega indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni	0,3 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	0,6 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	1...10 mg/kg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Soovitud tulemuse saavutamiseks võib annust suurendada maksimaalselt 0,6 mg/kg kaupa iga 1...2 nädala tagant kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni; maksimaalne säilitusannus on 200 mg ööpäevas
Patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mille farmakokineetilised koostoimed lamotrigiiniga on siiani teadmata (vt lõik 4.5), on soovitatav kasutada koos valproaadiga annustamise skeemi.			
* Kui arvatud ööpäevane annus valproaati saavatel patsientidel on 1 mg või rohkem, kuid alla 2 mg, võib Lamictal 2 mg närimis/dispergeeruvaid tablette manustada ülepäeviti esimesel kahel nädalal. Kui arvatud ööpäevane annus valproaati saavatel patsientidel on alla 1 mg, ei tohi Lamictal'i manustada.			

Et tagada terapeutilise annuse jätkuv kasutamine, tuleb kontrollida lapse kehakaalu ning kehakaalu suurenemisel annust muuta. On tõenäoline, et 2...6-aastased patsiendid vajavad soovitatava annusevahemiku suurimat säilitusannust.

Kui täiendava raviga saavutatakse kontroll epilepsiahoogude üle, võib samaaegselt kasutatavad epilepsiavastased ravimid ära jätta ja jätkata Lamictal'i kasutamist monoteraapiana.

#### Alla 2-aastased lapsed

Vähe on andmeid lamotrigiini efektiivsuse ja ohutuse kohta täiendava ravimina 1 kuu kuni 2 aasta vanustel partsiaalsete hoogudega lastel (vt lõik 4.4). Puuduvad andmed alla 1 kuu vanuste laste kohta. Seetõttu ei soovitata Lamictal'i kasutada alla 2 aasta vanustel lastel. Kui kliinilise vajaduse korral raviotsus siiski tehakse, vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2.

#### Bipolaarne häire

Järgnevates tabelites on toodud annuse suurendamise soovitused ja säilitusannused täiskasvanutele alates 18. eluaastast. Üleminekuskeem sisaldab lamotrigiini annuse järk-järgulist suurendamist stabiilse säilitusannuseni kuue nädala jooksul (tabel 3), misjärel võib teiste psühhotroopsete ja/või epilepsiavastaste ravimite kasutamise lõpetada, kui see on kliiniliselt näidustatud (tabel 4). Järgnevalt on toodud ka annuse kohandamise soovitused pärast teiste psühhotroopsete ja/või epilepsiavastaste ravimite lisamist (tabel 5). Lööbe tekkimise ohu tõttu ei tohi algannust ületada ning edasist annust suurendada kiiremini kui soovitatud (vt lõik 4.4).

*Tabel 3: Täiskasvanud alates 18. eluaastast – annuse suurendamise soovitused stabiilse ööpäevase säilitusannuseni bipolaarse häire ravis*

Raviskeem	Nädalad 1 + 2	Nädalad 3 +4	Nädal 5	Stabiilne sihtannus (Nädal 6)*
<b>Lamotrigiini monoteeraapia VÕI täiendav ravi ILMA valproaadi ja ILMA lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimiteta (vt lõik 4.5):</b>				
Seda raviskeemi tuleb kasutada koos teiste ravimitega, mis ei inhibeerige indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni	25 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	50 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	100 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	200 mg ööpäevas – tavaline sihtannus optimaalse ravivastuse saavutamiseks (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Kliinilistes uuringutes on kasutatud annuseid vahemikus 100...400 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi KOOS valproaadiga (lamotrigiini glükuronidatsiooni inhibiitor – vt lõik 4.5):</b>				
Seda raviskeemi tuleb kasutada koos valproaadiga hoolimata teiste ravimite samaaegsest kasutamisest	12,5 mg ööpäevas (manustades 25 mg ülepäeviti)	25 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	50 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)	100 mg ööpäevas – tavaline sihtannus optimaalse ravivastuse saavutamiseks (üks kord ööpäevas või kahe eraldi annusena)  Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest võib kasutada maksimaalset annust 200 mg ööpäevas
<b>Täiendav ravi ILMA valproaadita ja KOOS lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5):</b>				
Seda raviskeemi tuleb kasutada ilma valproaadita, kuid koos järgmiste ravimitega:  fenütoiin karbamasepiin fenobarbitaal primidoon rifampitsiin lopinaviir/ritonaviir	50 mg ööpäevas (üks kord ööpäevas)	100 mg ööpäevas (kahe eraldi annusena)	200 mg ööpäevas (kahe eraldi annusena)	300 mg ööpäevas 6. nädalal, mida vajadusel suurendatakse tavalise sihtannuseni 400 mg ööpäevas 7. nädalal, et saavutada optimaalne ravivastus (kahe eraldi annusena)
Patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mille farmakokineetilised koostoimed lamotrigiiniga on siiani teadmata (vt lõik 4.5), on soovitatav kasutada koos valproaadiga annustamise skeemi.				

\* Stabiilne sihtannus muutub sõltuvalt kliinilisest ravivastusest

Tabel 4: Täiskasvanud alates 18. eluaastast – stabiilne ööpäevane säilitusannus pärast samaaegselt kasutatud ravimite ärajätmist bipolaarse häire ravis

Kui stabiilne ööpäevane säilitusravi sihtannus on saavutatud, võib teised ravimid ära jätta vastavalt alljärgnevatele juhistele.

Raviskeem	Praegu kasutatav lamotrigiini stabiilne annus (enne ärajätmist)	1. nädal (alates ärajätmisest)	2. nädal	Alates 3. nädalast *
<b>Valproaadi ärajätmine</b> (lamotrigiini glükuronidatsiooni inhibiitor – vt lõik 4.5), sõltuvalt lamotrigiini algannusest:				
Valproaadi ärajätmisel kahekordistada stabiilne annus, mitte suurendades annust kiiremini kui 100 mg/nädalas	100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	Jätkata selle annuse kasutamist (200 mg ööpäevas) (kahe eraldi annusena)	
	200 mg ööpäevas	300 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas	Jätkata selle annuse kasutamist (400 mg ööpäevas)
<b>Lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimite ärajätmine</b> (vt lõik 4.5), sõltuvalt lamotrigiini algannusest:				
Seda raviskeemi tuleb kasutada järgmiste ravimite ärajätmise korral:  fenütoiin karbamasepiin fenobarbitaal primidoon rifampitsiin lopinaviir/ritonaviir	400 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas	300 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas
	300 mg ööpäevas	300 mg ööpäevas	225 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas
	200 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas	100 mg ööpäevas
<b>Ravimite ärajätmine, mis EI inhibeeri ega indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni</b> (vt lõik 4.5):				
Seda raviskeemi tuleb kasutada siis, kui ära jäetakse teised ravimid, mis ei inhibeeri ega indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni	Jätkata annuse järk-järgulise suurendamise tulemusena saavutatud sihtannuse kasutamist (200 mg ööpäevas; kahe eraldi annusena) (annusevahemik 100...400 mg ööpäevas)			
Patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mille farmakokineetilised koostoimed lamotrigiiniga on siiani teadmata (vt lõik 4.5), on soovitatav alguses jätkata lamotrigiini manustamist seni kasutatud annuses ja kohandada lamotrigiini ravi kliinilise ravivastuse alusel.				

\* Vajadusel võib annust suurendada 400 mg-ni ööpäevas

Tabel 5: Täiskasvanud alates 18. eluaastast – lamotrigiini ööpäevase annuse korrigeerimine pärast teiste ravimite lisamist bipolaarse häire ravis

Puudub lamotrigiini ööpäevase annuse korrigeerimise kliiniline kogemus teiste ravimite lisamise järgselt. Kuid koostoimeuringute põhjal võib anda järgmised soovitusel:

Raviskeem	Praegu kasutatav lamotrigiini stabiilne annus (enne lisamist)	1. nädal (alates lisamisest)	2. nädal	Alates 3. nädalast *
<b>Valproaadi lisamine</b> (lamotrigiini glükuronidatsiooni inhibiitor – vt lõik 4.5), sõltuvalt lamotrigiini algannusest:				
Seda raviskeemi tuleb kasutada valproaadi lisamisel hoolimata teiste ravimite samaaegsest kasutamisest	200 mg ööpäevas	100 mg ööpäevas	Jätkata selle annuse kasutamist (100 mg ööpäevas)	
	300 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas	Jätkata selle annuse kasutamist (150 mg ööpäevas)	
	400 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	Jätkata selle annuse kasutamist (200 mg ööpäevas)	
<b>Lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimite lisamine patsientidel, kes EI kasuta valproaati</b> (vt lõik 4.5), sõltuvalt lamotrigiini algannusest:				
Seda raviskeemi tuleb kasutada järgmiste ravimite lisamisel, ilma valproaadita:  fenütoiin karbamasepiin fenobarbitaal primidoon rifampitsiin lopinaviir/ritonaviir	200 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	300 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas
	150 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas	225 mg ööpäevas	300 mg ööpäevas
	100 mg ööpäevas	100 mg ööpäevas	150 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas
<b>Ravimite lisamine, mis EI inhibeeri ega indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni</b> (vt lõik 4.5):				
Seda raviskeemi tuleb kasutada siis, kui lisatakse teised ravimid, mis ei inhibeeri ega indutseeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni	Jätkata annuse järk-järgulise suurendamise tulemusena saavutatud sihtannuse kasutamist (200 mg ööpäevas; annusevahemik 100...400 mg ööpäevas)			
Patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mille farmakokineetilised koostoimed lamotrigiiniga on siiani teadmata (vt lõik 4.5), on soovitatav kasutada koos valproaadiga annustamise skeemi.				

Lamictal'i ärajätmine bipolaarse häirega patsientidel

Kliiniliste uuringute käigus ei suurenenud lamotrigiini manustamise järsul lõpetamisel kõrvaltoimete esinemissagedus, raskusaste ega tüüp võrreldes platseeboga. Seetõttu ei tule lamotrigiini manustamist lõpetada järk-järgult.

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

Lamictal'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.4).

Üldised annustamissoovitused patsientide erirühmades

Naised, kes kasutavad hormonaalseid kontratseptiive

Etinüülöstradioli/levonorgestreeli (30 mikrog/150 mikrog) kombinatsiooni kasutamisel suureneb lamotrigiini kliirens ligikaudu kaks korda, mille tagajärjel väheneb lamotrigiini kontsentratsioon. Tiitrimise järgselt võidakse vajada lamotrigiini (kuni kaks korda) suuremaid säilitusannuseid, et saavutada maksimaalne ravivastus. Tablettivaba nädala jooksul on täheldatud lamotrigiini kontsentratsiooni kahekordistumist. Ei saa välistada annusega seotud kõrvaltoimete teket. Seetõttu



tuleb kaaluda esimese valikuna kontratseptsiooni kasutamist, mille puhul ei ole tabletivaba nädalat (näiteks pidevalt kasutatavad hormonaalsed kontratseptiivid või mittehormonaalsed meetodid; vt lõigud 4.4 ja 4.5).

*Hormonaalsete kontratseptiivide kasutuselevõtmine patsientidel, kes juba saavad lamotrigiini säilitusannuseid ning EI kasuta lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivaid ravimeid*

Lamotrigiini säilitusannust on vaja enamikel juhtudel suurendada kuni kaks korda (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Soovitav on alates hormonaalse kontratseptiivi kasutuselevõtmisest suurendada lamotrigiini annust 50...100 mg/nädalas igal nädalal vastavalt individuaalsele kliinilisele ravivastusele. Annust ei tohi suurendada kiiremini, välja arvatud juhul, kui seda toetab kliiniline ravivastus.

Kaaluda võib lamotrigiini kontsentratsiooni määramist seerumis enne ja pärast hormonaalsete kontratseptiivide kasutuselevõtmist, kinnitamaks lamotrigiini algkontsentratsiooni püsimist. Vajadusel tuleb annust kohandada. Naistel, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid, mis sisaldavad ühte inaktiivse ravi („tabletivaba”) nädalat, tuleb lamotrigiini kontsentratsiooni seerumis määrata aktiivse ravi 3. nädalal, st tablettitsükli päevadel 15...21. Seetõttu tuleb kaaluda esimese valikuna kontratseptsiooni kasutamist, mille puhul ei ole tabletivaba nädalat (näiteks pidevalt kasutatavad hormonaalsed kontratseptiivid või mittehormonaalsed meetodid; vt lõigud 4.4 ja 4.5).

*Hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamine patsientidel, kes juba saavad lamotrigiini säilitusannuseid ning EI kasuta lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivaid ravimeid*

Lamotrigiini säilitusannust on vaja enamikel juhtudel vähendada kuni 50% (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Soovitav on lamotrigiini ööpäevast annust järk-järgult vähendada 50...100 mg kaupa nädalas (kiirusega, mis ei ületa 25% ööpäevasest koguanusest nädalas) 3 nädala jooksul, kui kliinilise ravivastuse põhjal ei ole vajalik teisiti. Kaaluda võib lamotrigiini kontsentratsiooni määramist seerumis enne ja pärast hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamist, kinnitamaks lamotrigiini algkontsentratsiooni püsimist. Naistel, kes soovivad lõpetada hormonaalsete rasestumisvastaste meetodite kasutamist, mis sisaldavad ühte inaktiivse ravi („tabletivaba”) nädalat, tuleb lamotrigiini kontsentratsiooni seerumis määrata aktiivse ravi 3. nädalal, st tablettitsükli päevadel 15...21. Proove lamotrigiini sisalduse määramiseks pärast rasestumisvastaste tablettide püsivat ärajätmist ei tohi võtta esimesel nädalal pärast tablettide kasutamise lõpetamist.

*Lamotrigiinravi alustamine patsientidel, kes juba kasutavad hormonaalseid kontratseptiive*  
Annuse suurendamisel peab järgima tavalisi tabelites toodud soovitusi.

*Hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise alustamine ja lõpetamine patsientidel, kes juba saavad lamotrigiini säilitusannuseid ja KASUTAVAD lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivaid ravimeid*  
Lamotrigiini soovitatava säilitusannuse kohandamine ei pruugi olla vajalik.

*Kasutamine koos atasanaviiri/ritonaviiriga*

Kui lamotrigiin lisatakse juba kasutatavale ravile atasanaviiri/ritonaviiriga, ei peaks olema vajadust muuta lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise soovitusi.

Patsientidel, kes juba võtavad lamotrigiini säilitusannuseid ning ei võta glükuronidatsiooni indutseerijaid, võib atasanaviiri/ritonaviiri lisamisel olla vajalik lamotrigiini annust suurendada või atasanaviiri/ritonaviiri ärajätmise korral annust vähendada. Enne ning 2 nädala jooksul pärast atasanaviiri/ritonaviiriga ravi alustamist või lõpetamist tuleb jälgida lamotrigiini plasmakontsentratsiooni, et hinnata, kas on vaja kohandada lamotrigiini annust (vt lõik 4.5).

*Kasutamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga*

Kui lamotrigiin lisatakse juba kasutatavale ravile lopinaviiri/ritonaviiriga, ei peaks olema vajadust muuta lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise soovitusi.

Patsientidel, kes juba võtavad lamotrigiini säilitusannuseid ning ei võta glükuronidatsiooni indutseerijaid, võib lopinaviiri/ritonaviiri lisamisel olla vajalik lamotrigiini annust suurendada või lopinaviiri/ritonaviiri ärajätmise korral annust vähendada. Enne ning 2 nädala jooksul pärast lopinaviiri/ritonaviiriga ravi alustamist või lõpetamist tuleb jälgida lamotrigiini plasmakontsentratsiooni, et hinnata, kas on vaja kohandada lamotrigiini annust (vt lõik 4.5).

### Eakad (üle 65-aastased) patsiendid

Soovitatud annuseid ei ole vaja muuta. Lamotrigiini farmakokineetika ei ole selles vanuserühmas oluliselt erinev mitte-eakate täiskasvanute omast (vt lõik 5.2).

### Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidele tuleb Lamictal'i manustada ettevaatusega. Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientide puhul sõltub lamotrigiini algannus samaaegselt kasutatavatest ravimitest; oluliselt langenud neerufunktsiooni korral võivad efektiivselt toimida ka väiksemad säilitusannused (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Maksakahjustus

Algannuseid, vahepealseid ja säilitusannuseid tuleb üldjuhul vähendada ligikaudu 50% mõõduka (Child-Pugh aste B) ja 75% raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh aste C). Vahepealseid ja säilitusannuseid tuleb kohaldada vastavalt kliinilisele ravivastusele (vt lõik 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ahiaine suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Nahalööve

Kirjeldatud on nahareaktsioone, mis on üldjuhul tekkinud esimese kaheksa nädala jooksul pärast lamotrigiinravi alustamist. Enamik nahalööbeid on kerged ja taanduvad iseeneslikult, kuid täheldatud on ka raskeid nahalööbeid, mis vajasis hospitaliseerimist ja lamotrigiini ärajätmist. Nendeks on olnud potentsiaalselt eluohtlikud lööbed, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), mida teatakse ka kui ülitundlikkuse sündroomi (*hypersensitivity syndrome*, HSS) (vt lõik 4.8).

Uuringutes osalenud täiskasvanud epilepsiaga patsientidel, kes kasutasid lamotrigiini soovitatavates annustes, on raskete nahalöövete esinemissagedus olnud ligikaudu 1:500. Ligikaudu pooled neist on olnud Stevensi-Johnsoni sündroomi juhud (1:1000). Kliinilistes uuringutes on bipolaarse häirega patsientidel raskeid nahalööbeid tekkinud sagedusega 1:1000.

Lastel on raskete nahalöövete tekkerisk suurem kui täiskasvanutel. Olemasolevad andmed mitmetest uuringutest näitavad, et epilepsiaga lastel on hospitaliseerimist nõudvate löövete esinemissagedus 1:300 kuni 1:100.

Lastel võib lööbe algstaadium sarnaneda infektsiooniga. Arst peab arvestama võimaliku reaktsiooniga lamotrigiini suhtes lastel, kellel tekib nahalööve koos palavikuga esimese kaheksa ravinädala jooksul.

Lisaks on nahalööbe tekkimise üldine risk tugevalt seotud järgnevaga:

- lamotrigiini algannus on liiga suur või suurendatakse annust liiga kiiresti (vt lõik 4.2).
- valproaadi samaaegne kasutamine (vt lõik 4.2).

Ettevaatlik peab olema ka ravimi manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis teiste epilepsiavastaste ravimite suhtes tekkinud allergiline reaktsioon või lööve, kuna nendel patsientidel oli mittetõsise lööbe esinemissagedus pärast lamotrigiini manustamist ligikaudu kolm korda suurem võrreldes teiste patsientidega.

Kõikidel lööbega patsientidel (lapsed ja täiskasvanud) tuleb kohe teha läbivaatus ning Lamictal-ravi lõpetada, välja arvatud juhul, kui lööve ei ole selgelt ravimiga seotud. Lamictal-ravi ei soovitata uuesti alustada patsientidel, kes on ravi katkestanud eelneva lamotrigiinraviga seotud lööbe tõttu, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab selgelt võimalikud ohud. Kui patsiendil tekib seoses

lamotrigiinraviga SJS, TEN või DRESS, ei tohi sellel patsiendil enam kunagi lamotrigiini uuesti kasutada.

Lööve võib olla ka ülitundlikkusreaktsiooni üks sümptomeid. Teised kaasuvad sümptomid võivad olla palavik, lümfadenopaatia, näo turse, vere- ja maksanäitajate kõrvalekalded ja aseptiline meningiit (vt lõik 4.8). Sündroom võib olla erineva kliinilise raskusega ning võib harva lõppeda dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni ja hulgiorganpuudulikkusega. Tähtis on märkida, et varajased ülitundlikkuse ilmingud (nt palavik ja lümfadenopaatia) võivad esineda ka ilma lööbeta. Selliste sümptomite tekkimisel peab patsiendi kohe läbi vaatama ning kuni etioloogia on ebaselge, tuleb Lamictal-ravi katkestada.

Aseptiline meningiit oli ravimi katkestamisel enamikul juhtudest pöörduv, kuid tekkis teatud juhtudel lamotrigiini reekspositsiooni korral uuesti. Reekspositsioon põhjustas sümptomite kiire taastekke ning sageli olid sümptomid raskemad. Lamotrigiini kasutamist ei tohi uuesti alustada patsientidel, kellel ravi on katkestatud varasema lamotrigiinraviga seotud aseptilise meningiidi tõttu.

### Kliiniline halvenemine ja suitsiidirisk

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on kirjeldatud patsientidel, keda on epilepsiaavastaste ravimitega ravitud erinevatel näidustustustel. Epilepsiaavastaste ravimitega läbi viidud randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute metaanalüüs näitas väikest suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski suurenemist. Sellise riski mehhanismid ei ole teada ja olemasolevad andmed ei välista suurenenud riskivõimalust ka lamotrigiini kasutamisel.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsidaalsete mõtete ja käitumise ilmingute suhtes ja rakendada vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest pöörduda arsti poole, kui peaksid tekkima suitsidaalsed mõtted või käitumine.

Bipolaarse häirega patsientidel võivad depressiivsed sümptomid süveneda ja/või suitsidaalsus ilmnedu vaatamata sellele, kas nad võtavad ravimeid (sealhulgas Lamictal'i) bipolaarse häire raviks. Seetõttu tuleb bipolaarse häire raviks Lamictal'i saavaid patsiente hoolega jälgida kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite tekke) ja suitsidaalsuse suhtes, eriti ravi alguses või annuse muutmisel. Teatud patsientidel (sh varem esinenud suitsidaalse käitumise või suitsiidimõtetega patsiendid, noored täiskasvanud ja enne ravi alustamist märkimisväärtete suitsiidimõtetega patsiendid) võib olla suurem risk suitsiidimõtete või –katsete tekkeks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Raviskeemi muutmist, sh ravimi võimalikku ärajätmist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ilmneb kliiniline halvenemine (kaasa arvatud uute sümptomite teke) ja/või suitsiidimõtted/suitsidaalne käitumine, eriti kui need sümptomid on tõsised, tekivad järsku või ei olnud osa patsiendil varem esinenud sümptomitest.

### Hormonaalsed kontratseptiivid

#### *Hormonaalsete kontratseptiivide toime lamotrigiini efektiivsusele*

Etinüülöstradioli/levonorgestreeli (30 mikrog/150 mikrog) kombinatsiooni kasutamisel suureneb lamotrigiini kliirens ligikaudu kaks korda, mille tagajärjel väheneb lamotrigiini kontsentratsioon (vt lõik 4.5). Lamotrigiini kontsentratsiooni langust on seostatud kontrolli kadumisega krambihoogude üle. Tiitrimise järgselt vajatakse enamikel juhtudel lamotrigiini (kuni kaks korda) suuremaid säilitusannuseid, et saavutada maksimaalne ravivastus. Hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamisel võib lamotrigiini kliirens poole võrra väheneda. Lamotrigiini kontsentratsiooni suurenemisega võivad kaasnedu annusega seotud kõrvaltoimed. Patsiente tuleb selles suhtes jälgida.

Naistel, kes ei kasuta lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivat ravimit ja kasutavad hormonaalset rasestumisvastast meetodit, mille kasutamisel on üks inaktiivse ravi (nt „tabletivaba“) nädal, leiab selle nädala jooksul aset lamotrigiini kontsentratsiooni järk-järguline mööduv suurenemine (vt lõik 4.2). Sellised lamotrigiini kontsentratsiooni muutused võivad olla seotud kõrvaltoimetega. Seetõttu tuleb

kaaluda esimese valikuna kontratseptsiooni kasutamist, mille puhul ei ole tabletivaba nädalat (näiteks pidevalt kasutatavad hormonaalsed kontratseptiivid või mittehormonaalsed meetodid).

Koostoimeid teiste suukaudsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi ja lamotrigiini vahel ei ole uuritud, kuigi need võivad sarnaselt mõjutada lamotrigiini farmakokineetilisi näitajaid.

#### Lamotrigiini toime hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsusele

16 terve vabatahtliku osalusega koostoimeuuring on näidanud, et lamotrigiini ja hormonaalse kontratseptiivi (etinüülöstradiooli/levonorgestreeli kombinatsiooni) kooskasutamisel tekib levonorgestreeli kliirensi mõõdukas suurenemine ning muutub FSH ja LH sisaldus seerumis (vt lõik 4.5). Nende muutuste mõju munasarjade ovulatoorsele aktiivsusele on teadmata. Samas ei saa välistada, et need muutused võivad põhjustada rasestumisvastase meetodi efektiivsuse vähenemist mõnedel patsientidel, kes saavad hormoonpreparaate koos lamotrigiiniga. Seetõttu palutakse patsientidel koheselt teatada menstruaaltsükli muutustest, kaasa arvatud tsüklivälisest verejooksudest.

#### Dihüdrofolaadi reduktaas

Lamotrigiin on nõrk dihydrofoolhappe reduktaasi inhibiitor, seepärast peab pikaajalise ravi korral arvestama selle võimaliku sekkumisega folaadi ainevahetusega (vt lõik 4.6). Siiski ei ole lamotrigiini pikaajaline manustamine inimesele kuni ühe aasta jooksul põhjustanud olulisi muutusi hemoglobiini sisalduses, erütrotsüütide keskmise mahu osas või seerumi ja erütrotsüütide folaadi sisalduses. Punaste vereliblede folaadi kontsentratsioon ei muutunud ka kuni 5-aastase manustamise jooksul.

#### Neerupuudulikus

Lamotrigiini plasmakontsentratsioon ei muutunud märkimisväärselt ühe annuse manustamisel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidele. Siiski võib oodata glükuroniidmetaboliidi kumulatsiooni ning seetõttu tuleb neerupuudulikkusega patsiente ravida ettevaatusega.

#### Patsiendid, kes kasutavad teisi lamotrigiini sisaldavaid ravimeid

Lamictal'i ei tohi määrata ilma arstiga konsulteerimata patsiendile, kes juba kasutab mõnda teist lamotrigiini sisaldavat ravimit.

#### Laste areng

Puuduvad andmed lamotrigiini mõju kohta laste kasvule, sugulisele küpsemisele ning kognitiivsele, emotsionaalsele ja käitumise arengule.

#### Epilepsiaga seotud ettevaatusabinõud

Nagu ka teiste epilepsiavastaste ravimite puhul, võib Lamictal-ravi järsk katkestamine esile kutsuda krampide taastumise. Kui ravimi manustamist ei ole vaja tekkinud kõrvaltoime (nt nahalööbe) tõttu järsku lõpetada, tuleb seda teha annust järk-järgult kahe nädala jooksul vähendades.

Kirjanduses on teateid selle kohta, et rasked krambihood, sh epileptiline staatus, võivad põhjustada rabdomüolüüsi, mitmete organite funktsioonihäireid ja dissemineeritud intravaskulaarset kogulatsiooni, mis võib mõnikord lõppeda surmaga. Sarnaseid juhte on esinenud seoses lamotrigiini kasutamisega.

Tekkida võib krambihoogude sageduse kliiniliselt oluline halvenemine paranemise asemel. Patsientidel, kelle esineb rohkem kui ühte tüüpi krambihoogusid, tuleb ühte tüüpi hoogudele tähelepanu kasutada teist tüüpi hoogude halvenemise vastu.

Müokloonilised krambid võivad lamotrigiini toimel halveneda.

On saadud viiteid selle kohta, et ravivastus kombinatsioonis ensüüme indutseerivate ravimitega on väiksem kui kombinatsioonis ensüüme mitteindutseerivate epilepsiavastaste ravimitega. Selle põhjus on ebaselge.

Lastel, kes saavad lamotrigiini tüüpiliste absanside raviks, ei pruugi efektiivsus püsida kõikidel patsientidel.

#### Bipolaarse häirega seotud ettevaatusabinõud

##### Alla 18-aastased lapsed ja noorukid

Ravi antidepressantidega seostatakse suurenenud riskiga suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkeks depressiooni ja teiste psühhiaatriliste häiretega lastel ja noorukitel.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Lamotrigiini metabolismis osalevad ensüümid on UDP-glükuronültransferaasid. Puuduvad tõendid, et lamotrigiin põhjustaks kliiniliselt olulist maksaensüümide induktsiooni või inhibeerimist, samuti ei ole tõenäolised koostoimed lamotrigiini ja ravimite vahel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümide vahendusel. Lamotrigiin võib indutseerida iseenda metabolismi, kuid see toime on tagasihoidlik ning tõenäoliselt ei oma olulist kliinilist mõju.

*Tabel 6: Teiste ravimite toime lamotrigiini glükuronidatsioonile*

<b>Ravimid, mis inhibeerivad oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni</b>	<b>Ravimid, mis indutseerivad oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni</b>	<b>Ravimid, mis ei indutseeri ega inhibeeri oluliselt lamotrigiini glükuronidatsiooni</b>
Valproaat	Fenütoiin	Okskarbasepiin
	Karbamasepiin	Felbamaat
	Fenobarbitaal	Gabapentiin
	Primidoon	Levetiratsetaam
	Rifampitsiin	Pregabaliin
	Lopinaviir/ritonaviir	Topiramaat
	Etinüülöstradioli/ levonorgestreeli kombinatsioon**	Zonisamiid
	Atasanaviir/ritonaviir*	Liitium
		Bupropioon
		Olansapiin
		Aripiprasool

\*Annustamisjuhised (vt lõik 4.2)

\*\*Teisi suukaudseid kontratseptiive ja hormoonasendusravi ei ole uuritud, kuigi neil võib olla sarnane toime lamotrigiini farmakokineetilistele näitajatele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Koostoimed epilepsiavastaste ravimitega

Valproaat, mis inhibeerib lamotrigiini glükuronidatsiooni, aeglustab lamotrigiini metabolismi ning pikendab lamotrigiini poolväärtusaega ligikaudu kaks korda. Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi valproaadiga, tuleb kasutada sobivat raviskeemi (vt lõik 4.2).

Maksaensüümide aktiivsust suurendavad antiepileptilised ravimid (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja primidoon) indutseerivad lamotrigiini glükuronidatsiooni ja kiirendavad lamotrigiini metabolismi. Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali või primidooniga, tuleb kasutada sobivat raviskeemi (vt lõik 4.2).

Karbamasepiini kasutataval haigetel on lamotrigiinravi alustamise järgselt tekkinud kesknärvisüsteemi sümptomid, sh pearinglus, ataksia, diploopia, ähmane nägemine ja iiveldus. Need kõrvaltoimed taanduvad enamasti karbamasepiini annuse vähendamisel. Sarnast toimet täheldati ka tervetel täiskasvanud vabatahtlikel lamotrigiini ja okskarbasepiini kasutamisel, kuid annuse vähendamise mõju ei ole uuritud.

Kirjanduses on teateid lamotrigiini kontsentratsiooni vähenemise kohta selle manustamisel koos okskarbasepiiniga. Kuid prospektiivses uuringus tervete täiskasvanud vabatahtlikega, kes manustasid 200 mg lamotrigiini ja 1200 mg okskarbasepiini, ei mõjutanud okskarbasepiin lamotrigiini metabolismi ning vastupidi. Seetõttu tuleb patsientidel, kes saavad samaaegset ravi okskarbasepiiniga, kasutada raviskeemi, kus lamotrigiini manustatakse täiendava ravimina ilma valproaadi ja ilma lamotrigiini glükuronidatsiooni indutseerivate ravimiteta (vt lõik 4.2).

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus ei avaldanud felbamaadi (1200 mg kaks korda päevas) ja lamotrigiini (100 mg kaks korda päevas 10 päeva jooksul) koosmanustamine kliiniliselt olulist toimet lamotrigiini farmakokineetikale.

Lamotrigiini ja gabapentiini kombinatsiooni või lamotrigiini eraldi manustamisel saadud plasmakontsentratsioonide retrospektiivse analüüsi põhjal ei mõjuta gabapentiin lamotrigiini kliirensit.

Levetiratsetaami ja lamotrigiini võimalikke koostoimeid hinnati platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes läbi viidud plasmakontsentratsioonide määramise põhjal. Vastavalt saadud andmetele ei mõjuta lamotrigiin levetiratsetaami farmakokineetikat ning vastupidi.

Pregabaliini (200 mg 3 korda päevas) samaaegne manustamine ei mõjutanud lamotrigiini püsikontsentratsiooni seisundi minimaalset plasmakontsentratsiooni. Lamotrigiini ja pregabaliini vahel ei esine farmakokineetilisi koostoimeid.

Topiramaadi manustamine ei mõjutanud lamotrigiini plasmakontsentratsiooni. Lamotrigiini manustamine põhjustas topiramaadi plasmakontsentratsiooni 15% suurenemist.

Epilepsiaga patsientide uuringus ei esinenud zonisamiidi (200...400 mg päevas) ja lamotrigiini (150...500 mg päevas) 35-päevase koosmanustamise ajal olulisi muutusi lamotrigiini farmakokineetikas.

Kuigi on kirjeldatud teiste epilepsiavastaste ravimite plasmakontsentratsiooni muutusi, ei ole kontrollitud uuringud tõestanud, et lamotrigiin mõjutaks samaaegselt manustatavate epilepsiavastaste ravimite plasmakontsentratsiooni. *In vitro* uuringud näitavad, et lamotrigiin ei takista teiste epilepsiavastaste ravimite seondumist valkudega.

#### Koostoimed teiste psühhotropsete ravimitega

2 g veevaba liitiumglükonaadi manustamisel kaks korda päevas kuue päeva jooksul 20 tervele isikule ei mõjutanud 100 mg lamotrigiini samaaegne manustamine päevas liitiumi farmakokineetikat.

Bupropiooni korduvatel suukaudsetel annustel puudus statistiliselt oluline mõju lamotrigiini ühekordse annuse farmakokineetikale 12 uuritud isikul ning täheldati vaid vähest lamotrigiinglükuronidi AUC suurenemist.

Uuringus tervete täiskasvanud vabatahtlikega vähenesid 15 mg olansapiini toimel lamotrigiini AUC ja  $C_{max}$  keskmiselt vastavalt 24% ja 20%. Sellise ulatusega toime ei ole üldjuhul kliiniliselt oluline. 200 mg lamotrigiini ei mõjutanud olansapiini farmakokineetikat.

14 tervel täiskasvanud vabatahtlikul puudus lamotrigiini 400 mg korduvatel suukaudsetel ööpäevastel annustel kliiniliselt oluline mõju 2 mg risperidooni ühekordse annuse farmakokineetikale.

Risperidooni (2 mg) ja lamotrigiini koosmanustamise järgselt kirjeldas 14st vabatahtlikust 12 somnolentsuse esinemist. Risperidooni monoterapia rühmas (n=20) esines üks juhtum ning lamotrigiini monoterapia rühmas mitte ühtegi.

Uuringus, kus 18 esimest tüüpi bipolaarse häirega täiskasvanud patsienti said püsiannuses lamotrigiini (100...400 mg ööpäevas), suurendati aripiprasooli annuseid 7 päeva jooksul 10 mg-st ööpäevas sihtannuseni 30 mg ööpäevas, mille kasutamist üks kord ööpäevas jätkati veel 7 päeva jooksul. Täheledata lamotrigiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) ja AUC keskmist vähenemist ligikaudu 10% võrra. Sellise ulatusega toimet ei arvata olevat kliinilist tähtsust.

*In vitro* uuringud näitasid, et lamotrigiini esmase metaboliidi, 2-N-glükuroniidi, moodustumist inhibeerisid vaid vähesel määral amitriptüülin, bupropioon, klonasepaam, haloperidool või lorasepaam. Samuti näitasid need uuringud, et lamotrigiini metabolismi ei inhibeeri tõenäoliselt klosapiin, fluoksetiin, fenelsiin, risperidoon, sertraliin või trasodoon. Lisaks näitas bufuralooli metabolismi uuring inimese maksa mikrosoomidega, et lamotrigiini ei vähenda nende ravimite kliirensit, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 vahendusel.

#### Koostoimed hormonaalsete kontratseptiividega

##### *Hormonaalsete kontratseptiivide toime lamotrigiini farmakokineetikale*

Uuringus 16 vabatahtliku naisega, kes manustasid 30 mikrogrammi etinüülöstradioli/150 mikrogrammi levonorgestreeli kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettidena, täheledata lamotrigiini suukaudse kliirensi ligikaudu 2-kordset suurenemist, mille tagajärjel vähenesid lamotrigiini AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 52% ja 39%. Lamotrigiini kontsentratsioon seerumis suurenes inaktiivse ravi (sh „tabletivaba”) nädala jooksul ligikaudu 2-kordseks võrreldes samaaegse hormoonraviga (vt lõik 4.4). Üksnes hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise tõttu ei ole vaja lamotrigiini soovitatavaid annuse suurendamise juhiseid vaja muuta, kuid enamikel juhtudel on vaja lamotrigiini säilitusannust suurendada või vähendada hormonaalsete kontratseptiivide kasutuselevõtmisel või ärajätmisel (vt lõik 4.2).

##### *Lamotrigiini toime hormonaalsete kontratseptiivide farmakokineetikale*

Uuringus 16 vabatahtliku naisega, kes manustasid püsivalt 300 mg lamotrigiini, ei täheledata muutusi etinüülöstradioli (kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide komponent) farmakokineetikas. Täheledata levonorgestreeli suukaudse kliirensi tagasihoidlikku suurenemist, mille tagajärjel vähenesid levonorgestreeli AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 19% ja 12%. Seerumi FSH, LH ja östradioli sisalduse mõõtmine uuringu ajal näitas mõningat munasarjade hormonaalse aktiivsuse suurenemist üksikutel naistel, kuigi seerumi progesteroonisisalduse mõõtmine näitas, et ühelgi 16-st naisest ei toimunud ovulatsiooni. Teadmata on mõju, mida avaldavad levonorgestreeli kliirensi vähenemine ning FSH ja LH sisalduse muutused seerumis munasarjade ovulatoorsele aktiivsusele (vt lõik 4.4). Ei ole uuritud lamotrigiini muude kui 300 mg ööpäevaste annuste toimet ning teiste naissuguhormoonide preparaatidega ei ole uuringuid läbi viidud.

#### Koostoimed teiste ravimitega

Uuringus kümne meessoost vabatahtlikuga leiti, et rifampitsiin suurendab lamotrigiini kliirensit ja vähendab poolväärtusaega, sest indutseerib glükuronidatsioonis osalevaid maksaensüüme. Samaaegset rifampitsiini ravi saavatel patsientidel tuleb kasutada sobivat raviskeemi (vt lõik 4.2).

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähendas lopinaviiri/ritonaviiri manustamine glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu lamotrigiini plasmakontsentratsiooni poole võrra. Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga, tuleb kasutada sobivat raviskeemi (vt lõik 4.2).

Tervete täiskasvanud vabatahtlikega läbi viidud uuringus viis atasanaviiri/ritonaviiri (300 mg/100 mg) manustamine 9 päeva vältel lamotrigiini (ühikordne 100 mg annus) plasma AUC ja  $C_{max}$  väärtuste vähenemiseni keskmiselt vastavalt 32% ja 6% võrra. Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi atasanaviiri/ritonaviiriga, tuleb kasutada sobivat raviskeemi (vt lõik 4.2).

Andmed *in vitro* uuringust näitavad, et potentsiaalselt kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides on lamotrigiin, kuid mitte N(2)-glükuroniidmetaboliit, orgaanilise transportsüsteemi 2 (OCT 2) inhibiitor. Need andmed näitavad, et lamotrigiin on tugevam OCT 2 *in vitro* inhibiitor kui tsimetidiin, IC50 väärtused on vastavalt 53,8 µM ja 186 µM. Lamotrigiini koosmanustamine neerude kaudu erituvate ravimitega, mis on OCT 2 substraadid (nt metformiin, gabapentiin ja varenikliin), võib viia nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemiseni.

Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole veel täpselt kindlaks määratud, kuid ettevaatus on vajalik neid ravimeid samaaegselt manustavate patsientide puhul.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Epilepsiavastaste ravimitega seotud riskid üldiselt

Fertiilses eas naised peavad saama nõuandeid spetsialistilt. Kui naine planeerib rasedust, tuleb üle vaadata epilepsiavastaste ravimite kasutamise vajadus. Epilepsiavastast ravi saavatel naistel tuleb vältida ravi järsku katkestamist, kuna see võib viia krampide taastumiseni, mis võib põhjustada tõsisemaid tagajärgi naisele ja sündimata lapsele.

Kaasasündinud vääringute risk on suurenenud 2...3 korda epilepsiavastaste ravimeid saavate emade järglastel võrreldes oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, mis on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini kirjeldatud vääringud on suulaelõhe, südameveresoonkonna arenguhäired ja neuraalorüü defektid. Ravi mitme epilepsiavastase ravimiga on seotud suurema riskiga kaasasündinud vääringute tekkeks kui monoteeraapia ning seetõttu tuleb igal võimalikul juhul kasutada monoteeraapiat.

##### Lamotrigiiniga seotud riskid

###### Rasedus

Mitmes prospektiivses rasedusregistris sisalduvad turuletulekujärgsed andmed hõlmavad tulemusi enam kui 2000 naise kohta, kes said raseduse esimesel trimestril lamotrigiini monoteeraapiat. Üldiselt ei näita need andmed suurte kaasasündinud vääringute riski olulist suurenemist, kuigi andmeid on veel liiga vähe suulaelõhede tekkeriski mõõduka suurenemise välistamiseks. Loomkatsetes on ilmnenud arengutoksilisus (vt lõik 5.3).

Kui Lamictal'i kasutamine raseduse ajal on vajalik, soovitatakse kasutada väikseimat võimalikku raviannust.

Lamotrigiinil on vähene dihidrofoolhappe reduktaasi inhibeeriv toime, mistõttu võib foolhappe sisalduse vähenemise tagajärjel teoreetiliselt suurendada risk embrüo/loote kahjustuse tekkeks (vt lõik 4.4). Kaaluda võib foolhappe manustamist raseduse planeerimise ajal ja raseduse alguses.

Raseduse ajal toimuvad füsioloogilised muutused võivad mõjutada lamotrigiini kontsentratsiooni ja/või ravitoimet. Kirjeldatud on lamotrigiini plasmakontsentratsiooni vähenemist raseduse ajal, millega kaasneb võimalik risk krambihooegade tekkeks. Pärast sünnitust võib lamotrigiini kontsentratsioon kiiresti suurendada, millega kaasneb risk annusega seotud kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu tuleb lamotrigiini kontsentratsiooni seerumis kontrollida enne rasedust, selle ajal ja pärast seda, samuti vahetult pärast sünnitust. Vajadusel tuleb annust korrigeerida, et säilitada lamotrigiini samasugune kontsentratsioon seerumis nagu enne rasedust, või korrigeerida annust kliinilise ravivastuse järgi. Lisaks tuleb pärast sünnitust jälgida annusega seotud kõrvaltoimete teket.

###### Imetamine

Kirjeldatud on lamotrigiini eritumist rinnapiima väga erinevates kontsentratsioonides, mille tulemusena on lamotrigiini sisaldus imiku veres moodustanud kuni ligikaudu 50% ravimi sisaldusest ema veres. Seetõttu võib mõnede rinnapiimatoidul imikute seerumis lamotrigiini kontsentratsioon saavutada taseme, mille juures ilmnevad farmakoloogilised toimed. Piiratud arvul ravimiga kokku puutunud imikutel ei täheldatud soovimatuid toimeid.



Kaaluda tuleb rinnaga toitmise saadavat potentsiaalset kasu ja kõrvaltoimete võimalikku riski lapsel. Kui naine otsustab lamotrigiinravi ajal last rinnaga toita, tuleb last jälgida kõrvaltoimete suhtes.

### Fertiilsus

Loomkatsetes ei mõjutanud lamotrigiini loomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna kõikidele epilepsiaavastastele ravimitele reageerimine on individuaalselt erinev, peavad epilepsia raviks Lamictal'i kasutavad patsiendid autojuhtimise ja epilepsiaga seotud küsimustes nõu pidama oma arstiga.

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kaks vabatahtlikega läbi viidud uuringut on näidanud, et lamotrigiini toime sensomotoorsele koordineerimisele, silmaliigutustele ja tasakaalule ning subjektiivsed sedatiivsed toimed ei olnud erinevad platseebost. Lamotrigiini kliinilistes uuringutes on teatatud neuroloogilistest kõrvaltoimetest, nagu pearinglus ja kahelinägemine. Seetõttu peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinatega töötamist hindama, kuidas Lamictal-ravi neile mõjub.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Epilepsia ja bipolaarse häire näidustusega seotud kõrvaltoimed tuginevad olemasolevatele kontrollitud kliinilistest uuringutest ja muu kliinilise kasutamiskogemuse käigus saadud andmetele ning on loetletud alltoodud tabelis. Esinemissageduse kategooriad on saadud kontrollitud kliinilistest uuringutest (epilepsia monoterapia (tähistatud märgiga †) ja bipolaarne häire (tähistatud märgiga §)). Kui esinemissageduse kategooriad erinevad epilepsia ja bipolaarse häire kliiniliste uuringute andmete vahel, esitatakse kõige konservatiivsem esinemissagedus. Ent kui puuduvad kontrollitud kliiniliste uuringute andmed, tuginevad esinemissageduse kategooriad muu kliinilise kasutamiskogemuse käigus saadud andmetele.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	hematoloogilised muutused <sup>1</sup> , sh neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, aplastiline aneemia, agranulotsütoos	väga harv
	lümfadenopaatia <sup>1</sup>	teadmata
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkussündroom <sup>2</sup> (sh sellised sümptomid nagu palavik, lümfadenopaatia, näo turse, vere- ja maksanäitajate kõrvalekalded, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, hulgiorganpuudulikkus)	väga harv
Psühhiaatrilised häired	agressiivsus, ärrituvus	sage
	segasus, hallutsinatsioonid, tikid	väga harv
Närvisüsteemi häired	peavalu <sup>†§</sup>	väga sage
	somnolentsus <sup>†§</sup> , pearinglus <sup>†§</sup> , treemor <sup>†</sup> , unetus <sup>†</sup> , agiteeritus <sup>§</sup>	sage
	ataksia <sup>†</sup>	aeg-ajalt
	nüstagmid <sup>†</sup>	harv
	tasakaaluhäired, liikumishäirete süvenemine, Parkinsoni tõve	väga harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	süvenemine <sup>3</sup> , ekstrapüramidaalnähud, koreoatetoos <sup>†</sup> , krambihoogude sagenemine aseptiline meningiit (vt lõik 4.4)	harv
Silma kahjustused	kahelinägemine <sup>†</sup> , ähmane nägemine <sup>†</sup> konjunktiviit	aeg-ajalt harv
Seedetrakti häired	iiveldus <sup>†</sup> , oksendamine <sup>†</sup> , kõhulahtisus <sup>†</sup> , suukuivus <sup>§</sup>	sage
Maksa ja sapiteede häired	maksapuudulikkus, maksafunktsiooni häired <sup>4</sup> , maksafunktsiooni näitajate tõus	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahalööve <sup>5†§</sup> Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>§</sup> toksiline epidermaalne nekrolüüs reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega	väga sage harv väga harv väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	artralgia <sup>§</sup> luupusetaolised reaktsioonid	sage väga harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus <sup>†</sup> , valu <sup>§</sup> , seljavalu <sup>§</sup>	sage

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

<sup>1</sup> Hematoloogilised muutused ja lümfadenopaatia võivad olla seotud ülitundlikkussündroomiga või mitte (vt Immuunsüsteemi häired).

<sup>2</sup> Nahalöövet on kirjeldatud ka osana ülitundlikkuse sündroomist, mille sümptomitena võivad tekkida palavik, lümfadenopaatia, näo turse ning vere- ja maksanäitajate kõrvalekaldeid. Sündroom võib olla erineva kliinilise raskusega ning väga harva lõppeda dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni ja hulgiorganapuudulikkusega. Tähtis on märkida, et ülitundlikkuse varajased ilmingud (nt palavik ja lümfadenopaatia) võivad esineda ka ilma lööbeta. Selliste sümptomite tekkimisel peab patsiendi kohe läbi vaatama ning kuni etioloogia on ebaselge, tuleb Lamictal-ravi katkestada.

<sup>3</sup> Neid toimeid on kirjeldatud muu kliinilise kogemuse käigus. On kirjeldatud, et lamotrigiin võib olemasoleva Parkinsoni tõvega patsientidel põhjustada parkinsonismi sümptomite süvenemist, ning üksikjuhtudel ekstrapüramidaalnähtusid ja koreoatetoosi patsientidel, kellel nimetatud haigust ei esine.

<sup>4</sup> Maksafunktsiooni häired esinevad tavaliselt seoses ülitundlikkusreaktsioonidega, kuid üksikjuhtudel on neid kirjeldatud ilma väljendunud ülitundlikkussündroomideta.

<sup>5</sup> Täiskasvanutega läbi viidud kliinilistes uuringutes tekkisid nahalööbed 8...12% lamotrigiini võtnud patsientidest ja 5...6% platseebot võtnutest. Nahalööbe tõttu tuli lamotrigiinravi katkestada 2% patsientidest. Lööve, mis on tavaliselt makulopapuloosne, tekib üldjuhul kaheksa nädala jooksul pärast ravi alustamist ja taandub Lamictal-ravi ärajätmisel (vt lõik 4.4).

Kirjeldatud on tõsiseid potentsiaalselt eluohtlikke nahalööbeid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (Lyell'i sündroom). Kuigi enamik kõrvaltoimeid taandub lamotrigiinravi lõpetamise järgselt, tekib osadel patsientidel pöördumatu armistumine ning kirjeldatud on üksikuid sellega seotud surmajuhatusid (vt lõik 4.4).

Nahalööbe tekkimise üldine risk on tugevalt seotud järgnevaga:

- lamotrigiini algannus on liiga suur või suurendatakse annust liiga kiiresti (vt lõik 4.2).
- valproaadi samaaegne kasutamine (vt lõik 4.2).

Lööve võib olla ka ülitundlikkuse sündroomi üks sümptomeid (vt Immuunsüsteemi häired).

Pikk aega lamotrigiin-ravi saanud patsientide kohta on teateid luu mineraalse tiheduse vähenemise, osteopeenia, osteoporoosi ja luumurdude esinemisest. Toimemehhanism, mille kaudu lamotrigiin luu ainevahetust mõjutab, ei ole välja selgitatud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Teatatud on lamotrigiini ägedast üleannustamisest (sh surmaga lõppenud juhtudest), kus manustati maksimaalsest terapeutilisest annusest 10...20 korda suurem annus. Üleannustamise korral on tekkinud nüstagm, ataksia, teadvushäired, *grand mal* tüüpi krampid ja kooma. Üleannustamise järgselt on täheldatud ka QRS-kompleksi laienemist (intraventrikulaarse ülejuhte aeglustumine). QRS-kompleksi kestuse pikenedamist üle 100 msec võib seostada raskema mürgistusega.

#### Ravi

Üleannustamise korral tuleb haige hospitaliseerida ning tagada vajalik toetav ravi. Vajadusel rakendada meetmeid ravimi imendumise vähendamiseks (aktiivsõe manustamine). Edasine ravi sõltub kliinilisest näidustusest. Puudub hemodialüüsi kasutamise kogemus üleannustamise ravis. Kuuel neerupuudulikkusega vabatahtlikul eemaldati 4 tundi kestva hemodialüüsi käigus organismist 20% lamotrigiinist (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised epilepsiavastased ained,  
ATC-kood: N03AX09.

#### Toimemehhanism

Farmakoloogiliste uuringute tulemused näitavad, et lamotrigiin toimib voltaazist sõltuvatele naatriumkanalitele. Ravim pärsib neuronite püsivat korduvat stimulatsiooni ja takistab glutamaadi (neuromediaator, millel on tähtis roll epilepsiahoogude tekkes) vabanemist. Need toimed aitavad tõenäoliselt kaasa lamotrigiini krampivastasele toimele.

Lamotrigiini terapeutilise toime mehhanism bipolaarse häire korral ei ole kindlaks tehtud, kuigi toime voltaazist sõltuvatele naatriumkanalitele on tõenäoliselt tähtis.

#### Farmakodünaamilised toimed

Ravimite toimete hindamiseks kesknärvisüsteemile läbi viidud uuringute käigus manustasid terved vabatahtlikud 240 mg lamotrigiini. Tulemused ei erinenud platseebost, kuid nii 1000 mg fenütoiini kui

ka 10 mg diasepaami manustamine kahjustasid oluliselt sensomotoorset koordinatsiooni ja silmaliigutusi, põhjustasid tasakaaluhäireid ja subjektiivseid sedatiivseid toimeid.

Teises uuringus kahjustas ühekordne karbamasepiini suukaudne annus 600 mg oluliselt sensomotoorset koordinatsiooni ja silmaliigutusi, samuti vähendas keha valitsemist ja tõstis südame löögisagedust. 150 mg ja 300 mg lamotrigiini manustamisel saadud tulemused ei erinenud platseebo puhul täheldatust.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus 1...24 kuu vanustel lastel

Täiendava ravi efektiivsust ja ohutust partsiaalsete krampihoogude korral 1...24 kuu vanustel patsientidel on hinnatud väikeses topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus. Ravi alustati 177 lapsel, kellel kasutati 2...12-aastastele lastele soovitatavaga sarnast annuse suurendamise skeemi. Lamotrigiini 2 mg tabletid on väikseim saadaolev tugevus, seetõttu kohandati tavalist annustamisskeemi mõnel juhul tiitrimisfaasi käigus (näiteks manustades 2 mg tableti ülepäeviti, kui arvutatud annus oli alla 2 mg). Ravimi sisaldust seerumis mõõdeti teise annuse suurendamise nädala lõpus ning seejärel annust kas vähendati või ei suurendatud, kui kontsentratsioon ületas 0,41 mikrog/ml, mis on täiskasvanutel sellel ajahetkel oodatav kontsentratsioon. 2. nädala lõpus vajasisid mõned patsiendid annuse vähendamist kuni 90%. 38 ravile reageerinud patsienti (krampide sageduse >40% vähenemine) randomiseeriti saama platseebot või jätkama lamotrigiini kasutamist. Ravi ebaõnnestumise sagedus platseeborühmas oli 84% (16/19) ja lamotrigiini rühmas 58% (11/19). Erinevus ei olnud statistiliselt oluline: 26,3%, CI95% -2,6% < 50,2%, p=0,07.

Kokku 256 last vanuses 1...24 kuud on saanud lamotrigiini annusevahemikus 1...15 mg/kg ööpäevas kuni 72 nädala jooksul. 1 kuu kuni 2 aasta vanustel lastel oli lamotrigiini ohutusprofiil sarnane vanemate laste omale, välja arvatud see, et krampihoogude kliiniliselt olulist halvenemist (>=50%) kirjeldati sagedamini alla 2-aastastel lastel (26%) vanemate lastega võrreldes (14%).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus Lennox-Gastaut' sündroomi korral

Puuduvad andmed monoteeraapia kohta Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krampide korral.

#### Kliiniline efektiivsus meeleoluepisoodide vältimisel bipolaarse häirega patsientidel

Lamotrigiini efektiivsust meeleoluepisoodide vältimisel bipolaarse häirega patsientidel on hinnatud kahes uuringus.

Uuring SCAB2003 oli mitmekeskuseline, topeltpime, topelt-imateeritud, platseebo ja liitiumiga kontrollitud randomiseeritud uuring, kus hinnati fikseeritud annuste kasutamist depressiooni ja/või mania kordumise pikaajaliseks vältimiseks bipolaarse häirega patsientidel, kellel oli hiljuti olnud või esines praegu depressiivne episood. Pärast seisundi stabiliseerimist lamotrigiini monoteeraapia või täiendava raviga randomiseeriti patsiendid ühte viiest ravirühmast: lamotrigiin (50, 200, 400 mg päevas), liitium (kontsentratsioon seerumis 0,8...1,1 mmol/l) või platseebo maksimaalselt 76 nädala (18 kuu) jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli „aeg sekkumiseni meeleoluepisoodi tõttu”, kus sekkumisteks olid täiendav farmakoteeraapia või elekterkrampravi (EKR). Uuring SCAB2006 oli sarnase ülesehitusega nagu uuring SCAB2003, kuid erines uuringust SCAB2003 selle poolest, et hinnati lamotrigiini erinevaid annuseid (100...400 mg ööpäevas) ning see uuring hõlmas bipolaarse häirega patsiente, kellel oli hiljuti olnud või esines praegu maniakaalne episood. Tulemused on toodud tabelis 7.

*Tabel 7: Kokkuvõte uuringute tulemustest, mis hindasid lamotrigiini efektiivsust meeleoluepisoodide vältimisel bipolaarse häirega patsientidel*

<b>Episoodita patsientide „osakaal” 76. nädalal</b>						
	<b>Uuring SCAB2003 Bipolaarne I</b>			<b>Uuring SCAB2006 Bipolaarne I</b>		
Kaasamise kriteeriumid	Depressiivne episood			Maniakaalne episood		
	Lamotrigiin	Liitium	Platseebo	Lamotrigiin	Liitium	Platseebo
Ilma sekkumiseta p-väärtus	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
logaritmiline astaktest	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Ilma depressioonita p-väärtus	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
logaritmiline astaktest	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Ilma maniata p-väärtus	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
logaritmiline astaktest	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Esimese depressiivse episoodi tekkimiseni kulunud aja ja esimese mania/hüpomania või segatüüpi episoodi tekkimiseni kulunud aja toetavas analüüsis oli lamotrigiiniga ravitud patsientidel oluliselt pikem aeg esimese depressiivse episoodi tekkimiseni kui platseebot saanud patsientidel ning ravi erinevus mania/hüpomania või segatüüpi episoodi tekkimiseni kulunud aja suhtes ei olnud statistiliselt oluline.

Lamotrigiini efektiivsust kombinatsioonis meeleolu stabiliseerivate ravimitega ei ole piisavalt uuritud.

#### Lamotrigiini toime uuring südame erutusjuhtele

Tervete täiskasvanud vabatahtlikega läbi viidud uuringus hinnati lamotrigiini korduvate annuste (kuni 400 mg päevas) toimet südame erutusjuhtele 12 lülitusega EKG abil. Lamotrigiinil ei olnud kliiniliselt olulist mõju QT-intervallile platseeboga võrreldes.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Lamotrigiin imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult, läbimata oluliselt esmast maksapassaaži. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 2,5 tundi pärast lamotrigiini suu kaudu manustamist. Lamotrigiini manustamisel koos toiduga pikeneb vähesel määral maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg, kuid imendumise ulatus ei muutu. Maksimaalne stabiilne plasmakontsentratsioon varieerub indiviiditi, kuid ühe isiku kontsentratsioonid üldjuhul ei erine.

### Jaotumine

Lamotrigiin seondub plasmavalkudega ligikaudu 55% ulatuses, kuid on vähetõenäoline, et plasmavalkudest vabanemine põhjustaks toksilisi toimeid.

Jaotusruumala on 0,92...1,22 l/kg.

## Biotransformatsioon

On kindlaks tehtud, et lamotrigiini metabolismi eest vastutavad ensüümid on UDP-glükuronüültransferaasid.

Lamotrigiin indutseerib vähesel määral (sõltuvalt annusest) iseenda metabolismi. Puuduvad andmed, et lamotrigiin mõjutaks teiste epilepsiaavastaste ravimite farmakokineetikat, samuti ei ole tõenäolised koostoimed lamotrigiini ja ravimite vahel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümide vahendusel.

## Eritumine

Lamotrigiini plasmakliirens tervetel isikutel on ligikaudu 30 ml/min. Lamotrigiini kliirens on peamiselt metaboolne, millele järgneb glükuroniidiga konjugeeritud materjali eritumine uriiniga. Alla 10% eritub muutumatu kujul uriiniga. Ainult ligikaudu 2% lamotrigiini seotud materjalist eritub roojaga. Kliirens ja poolväärtusaeg ei sõltu manustatud annuse suurusel. Plasma poolväärtusaeg tervel isikul on ligikaudu 33 tundi (vahemik 14...103 tundi). Uuringus Gilbert'i sündroomiga patsientidel vähenes lamotrigiini keskmine kliirens 32% võrreldes tervete kontrollrühmaga, kuid väärtused jäävad vahemikku, mida esineb populatsioonis üldiselt.

Lamotrigiini poolväärtusaeg sõltub suurel määral samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Keskmine poolväärtusaeg väheneb ligikaudu 14 tunnini, kui lisaks manustatakse glükuronidatsiooni indutseerivaid ravimeid, nt karbamasepiini või fenütoiini, ning pikeneb ligikaudu 70 tunnini, kui lisaks manustatakse ainult valproaati (vt lõik 4.2).

## Lineaarsus

Lamotrigiini farmakokineetika on lineaarne kuni suurima ühekordse uuritud annuseni 450 mg.

## Patsientide erirühmad

### Lapsed

Kehakaalu järgi kohandatud kliirens on lastel suurem kui täiskasvanutel, saavutades kõrgeimad väärtused alla 5-aastastel lastel. Lamotrigiini poolväärtusaeg on lastel harilikult lühem (ligikaudu 7 tundi), kui ravile lisatakse ensüüme indutseerivad ravimid, nagu karbamasepiin või fenütoiin, ning pikeneb keskmiselt 45...50 tunnini, kui lisatakse ainult valproaat (vt lõik 4.2).

### Lapsed vanuses 2...26 kuud

143 lapsel vanuses 2...26 kuud (kehakaal 3...16 kg) vähenes kliirens sama kehakaaluga suuremate lastega võrreldes, kes said sarnaseid suukaudseid annuseid kehakaalu kg kohta kui üle 2-aastased lapsed. Keskmine poolväärtusaeg oli 23 tundi ensüüme indutseerivat ravi saavatel alla 26 kuu vanustel lastel, 136 tundi koos valproaadiga manustamisel ja 38 tundi ensüüme indutseerivaid/inhibeerivaid ravimeid mitte saanud lastel. 2...26 kuu vanuste laste rühmas oli suukaudse kliirensi individuaalne varieeruvus suur (47%). Kontsentratsioon seerumis jäi 2...26 kuu vanustel lastel üldiselt samasse vahemikku nagu suurematel lastel, kuigi kõrgemaid  $C_{max}$  väärtusi täheldatakse tõenäoliselt mõnedel lastel, kelle kehakaal on alla 10 kg.

### Eakad

Populatsioonipõhise (samades uuringutes osalenud vanu ja noori epilepsiahaigeid hõlmava) farmakokineetilise analüüsi tulemused näitasid, et lamotrigiini kliirens ei muutunud kliiniliselt olulisel määral. Pärast ühekordsete annuste manustamist vähenes kliirens 12% väärtusest 35 ml/min 20-aastastel väärtuseni 31 ml/min 70-aastastel. Kliirensi langus pärast 48 ravinädalat oli 10%, vahe noorte ja eakate rühmade vahel oli 41...37 ml/min. Lisaks uuriti 12-l tervel eakal lamotrigiini farmakokineetikat pärast ühekordse 150 mg annuse manustamist. Keskmine kliirensi väärtus eakatel (0,39 ml/min/kg) jääb keskmiste kliirensi väärtuste vahemikku (0,31...0,65 ml/min/kg), mis saadi üheksa uuringu põhjal mitte-eakate täiskasvanutega, kellele manustati ühekordne annus (30...450 mg) lamotrigiini.

### Neerukahjustus

12-le kroonilise neerupuudulikkusega vabatahtlikule ja 6-le hemodialüüsi saavale isikule manustati ühekordse annusena 100 mg lamotrigiini. Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel oli keskmine kliirens 0,42 ml/min/kg, hemodialüüsitavatel patsientidel oli kahe hemodialüüsi vahel 0,33 ml/min/kg ja hemodialüüsi ajal 1,57 ml/min/kg, samal ajal kui tervetel vabatahtlikel oli see näitaja 0,58 ml/min/kg. Keskmine plasma poolväärtusaeg oli 42,9 tundi (krooniline neerupuudulikkus), 57,4 tundi (hemodialüüside vahel) ja 13,0 tundi (hemodialüüsi ajal) ning 26,2 tundi tervetel vabatahtlikel. Keskmiselt ligikaudu 20% (vahemik = 5,6...35,1) organismis esinevast lamotrigiinist elimineeriti 4-tunnise hemodialüüsi jooksul. Sellel patsiendirühmal sõltub lamotrigiini algannus samaaegselt kasutatavatest ravimitest; oluliselt langenud neerufunktsiooni korral tuleb vähendada lamotrigiini säilitusannust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Maksakahjustus

Lamotrigiini ühekordse annuse farmakokineetilises uuringus osales 24 erineva raskusastmega maksakahjustusega patsienti ja 12 tervet isikut kontrollrühmas. Lamotrigiini keskmine kliirens oli 0,31, 0,24 või 0,10 ml/min/kg vastavalt A, B või C raskusastmega (Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) maksakahjustuse korral, võrreldes 0,34 ml/min/kg tervetel kontrollrühma isikutel. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel peab lamotrigiini alg-, vahepealset ja säilitusannust üldjuhul vähendama (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringutes närilistel ja küülikutel ei täheldatud kliinilise ekspositsiooniga sarnaste või väiksemate ekspositsiooni väärtuste puhul ravimi teratogeenset toimet, kuid ilmnes loote kehakaalu vähenemine ja skeleti aeglustunud luustumine. Kuna suuremaid ekspositsiooni väärtusi ei olnud loomadel võimalik uurida emaslooma mürgistuse raskuse tõttu, ei ole lamotrigiini teratogeenset potentsiaali iseloomustatud kliinilisest ekspositsioonist suuremate väärtuste puhul.

Rottidel täheldati nii loote kui postnataalse suremuse tõusu, kui lamotrigiini manustati tiinuse lõpuosas ja varasel postnataalsel perioodil. Neid toimeid täheldati kliinilise ekspositsiooniga sarnaste väärtuste puhul.

Noortel rottidel täheldati mõju õppimisvõimele Bieli labürinditestis, balanopreputsiaalse eraldumise ja tupe arengu vähest aeglustumist ning vähenenud postnataalset kaaluivet F1 loomadel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu kaks korda suuremad terapeutilisest ekspositsioonist täiskasvanud inimestel.

Loomkatsetes ei ilmnenud viljakuse langust lamotrigiini toimel. Rottidel vähenes lamotrigiini toimel foolhappe tase loote organismis. Foolhappe defitsiit on seotud suurenenud riskiga kaasasündinud väärarengute tekkeks nii loomadel kui inimestel.

Lamotrigiin põhjustas annusega seotud hEGR kanali nn sabavoolu inhibeerimist inimese embrüo neerurakkudes. IC50 oli ligikaudu üheksa korda kõrgem maksimaalsest terapeutilisest vaba ravimi kontsentratsioonist. Lamotrigiin ei põhjustanud loomadel QT pikenemist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu kaks korda suuremad maksimaalsest terapeutilisest vaba ravimi kontsentratsioonist. Tervete täiskasvanud vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus puudus lamotrigiinil kliiniliselt oluline toime QT-intervallile (vt lõik 5.1).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kaltsiumkarbonaat  
Madalasedatud hüdroksüpropüütselluloos  
Alumiiniummagneesiumsilikaat  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Povidoon K30  
Naatriumsahhariin  
Magneesiumstearaat  
Mustsõstramaitseaine.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5, 25, 50 ja 100 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
3 aastat.

2 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
Lastekindla/turvakorgiga HDPE pudelid.

Pakendis 30 närimis/dispergeeruvat tabletti.

5 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
PVC/PVdC/alumiiniumfoolium blister.

Pakendis 10, 14, 28, 30, 50 või 56 närimis/dispergeeruvat tabletti.

25 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
PVC/PVdC/alumiiniumfoolium blister.

Pakendis 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 või 60 närimis/dispergeeruvat tabletti.  
Stardipakendis 21 või 42 närimis/dispergeeruvat tabletti.

50 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
PVC/PVdC/alumiiniumfoolium blister.

Pakendis 10, 14, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 100 või 200 närimis/dispergeeruvat tabletti.  
Stardipakendis 42 närimis/dispergeeruvat tabletti.

100 mg närimis/dispergeeruvad tabletid:  
PVC/PVdC/alumiiniumfoolium blister.

Pakendis 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 või 200 närimis/dispergeeruvat tabletti.



Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Lamictal 2 mg  
Glaxo Wellcome UK Limited trading as Glaxo Wellcome Operations  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik

Lamictal 5 mg, 25 mg, 50 mg ja 100 mg  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Lamictal 2 mg: 332800  
Lamictal 5 mg: 425703  
Lamictal 25 mg: 425403  
Lamictal 50 mg: 425903  
Lamictal 100 mg: 426003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Lamictal 2 mg  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.12.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.05.2009  
Lamictal 5 mg, 25 mg, 50 mg ja 100 mg  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.05.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014