

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1.Търговско име на лекарствения продукт

EPICAL® 25  
EPICAL® 50  
EPICAL® 100

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗЕАНИЕТО	
Прочетен номер разрешение за употреба №	AY 08-09 K-13991-3
701/18.07.06	<i>M. M. M.</i>

### 2.Количествен и качествен състав

#### *Лекарствено вещество:*

EPICAL® 25: Lamotrigine 25 mg във всяка таблетка.

EPICAL® 50: Lamotrigine 50 mg във всяка таблетка.

EPICAL® 100 Lamotrigine 100 mg във всяка таблетка.

#### *Помощни вещества:*

Виж т. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Таблетки

*Външен вид:* бели до почти бели плоски кръгли таблетки със скосени ръбове.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

##### Епилепсия

##### *Възрастни*

Epical е показан за комбинирана или монотерапия на епилепсия с парциални или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци и припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

##### *Деца*

Epical е показан за комбинирана терапия на епилепсия с парциални или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци и припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Не се препоръчва като начална монотерапия при новодиагностицирани педиатрични пациенти.

След овладяване на епилепсията при комбинирано лечение, едновременното прилагане на други антиепилептични лекарствени продукти може да бъде прекратено и да се продължи с монотерапия с Epical.

##### Биполарно афективно разстройство (само при възрастни)

Epical е показан за профилактика на развитието на промяна в настроението при пациенти с биполарно афективно разстройство, предимно при случаи на депресивни епизоди.



## 4.2. Дозировка и начин на употреба

### Епилепсия

#### Дозировка при монотерапия

#### *Възрастни и деца над 12 години*

Началната доза lamotrigine при монотерапия е 25 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от 50 mg еднократно през деня в течение на две седмици. След това дозировката трябва да се увеличава постепенно с максимум 50 до 100 mg на всеки 1 до 2 седмици, докато се постигне оптимален терапевтичен отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален терапевтичен ефект е 100 до 200 mg/дневно еднократно или разделена на два отделни приема. При някои пациенти е необходима доза от 500 mg/дневно за постигане на желания ефект.

Таблица 1: Препоръчвана дозировка при монотерапия за възрастни и деца над 12 години с епилепсия (изразена като дневна доза):

Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Поддържаща доза
25 mg (един път дневно)	50 mg (един път дневно)	100 – 200 mg (един път дневно или разделена на два отделни приема) За достигане на поддържащата доза, дневната доза може да се увеличава постепенно с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици

Началната доза и следващото увеличаване на дозата не трябва да се превишава, за да се намали до минимум рискът от обрив (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

#### Дозировка при добавяне към терапията

#### *Възрастни и деца над 12 години*

При пациенти, приемащи валпроат в комбинация или не с друг антиепилептичен лекарствен продукт, началната доза на lamotrigine е 25 mg през ден в продължение на 2 седмици, последвана от 25 mg веднъж дневно за две седмици. След това дневната доза трябва постепенно да се увеличава с максимум 25 до 50 mg всеки 1-2 седмици до достигане на оптимален терапевтичен отговор. Обичайната поддържаща доза за достигане на оптимален отговор е 100 до 200 mg дневно, приемана еднократно или разделена на два отделни приема.

При тези пациенти, които приемат антиепилептични лекарствени продукти (АЕЛП), индуциращи ензими, в комбинация или не с други АЕЛП (с изключение на валпроат), началната доза lamotrigine е 50 mg един път дневно в продължение на 2 седмици, последвана от 100 mg дневно, разделени на два отделни приема (т.е. 50 mg два пъти дневно) в продължение на 2 седмици. След това дневната доза трябва да се увеличава постепенно с максимум 100 mg на всеки 1-2 седмици до достигане на оптимален терапевтичен отговор. Обичайната поддържаща доза за достигане на оптимален терапевтичен отговор е 200 до 400 mg дневно, разделена на два отделни приема. За



постигане на желания резултат някои пациенти може да се нуждаят от 700 mg lamotrigine дневно.

При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine (виж т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия), дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.

Таблица 2: Препоръчвана дозировка при комбинирана терапия за възрастни и деца над 12 години с епилепсия (изразена като дневна доза):

	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Поддържаща доза
Валпроат (самостоятелно или в комбинация с друг АЕЛП)	12,5 mg (приемани като 25 mg през ден)	25 mg (един път дневно)	100 – 200 mg (един път дневно или разделени на два отделни приема) За достигане на поддържащата доза, дневната доза може да се увеличава постепенно с 25-50 mg на всеки 1-2 седмици
Ензим индуциращи АЕЛП* (самостоятелно или с друг АЕЛП с изключение на валпроат)	50 mg (един път дневно)	100 mg (разделени на два отделни приема)	200 – 400 mg (разделени на два отделни приема) За достигане на поддържащата доза, дневната доза може да се увеличава постепенно със 100 mg на всеки 1-2 седмици
* напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон.			
<b>ЗАБЕЛЕЖКА:</b> При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.			

#### Деца на възраст от 2 до 12 години

Този лекарствен продукт не е подходящ да започване на лечението при деца на възраст от 2 до 12 години, поради концентрацията на лекарственото вещество.

При пациенти, приемащи валпроат в комбинация или не с други антиепилептични лекарствени продукти, началната доза lamotrigine е 0,15 mg/kg телесно тегло един път дневно в продължение на 2 седмици, последвана от 0,3 mg/kg дневно, еднократен прием в продължение на 2 седмици. След това дозата се увеличава постепенно с максимум 0,3 mg/kg всеки 1-2 седмици докато се постигне оптимален терапевтичен отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален терапевтичен отговор е 1-5 mg/kg дневно, приемани еднократно или разделени на два отделни приема, като не трябва да превишава 200 mg дневно.

При тези пациенти, които приемат ензим индуциращи АЕЛП в комбинация или не с други АЕЛП (с изключение на валпроат), началната доза lamotrigine е 0,6 mg/kg телесно тегло, разделена на два отделни приема (т.е. 0,3 mg/kg два пъти дневно) в продължение на 2 седмици, последвана от 1,2 mg/kg дневно, като два отделни приема (т.е. 0,6 mg/kg два пъти дневно) в продължение на 2 седмици. След това дневната доза може да бъде



увеличавана с максимум 1,2 mg/kg всеки 1-2 седмици до достигане на оптимален терапевтичен отговор. Обичайната поддържаща доза, за постигане на оптимален терапевтичен отговор е 5-15 mg/kg дневно, разделена на два отделни приема, като не трябва да превишава 400 mg дневно.

За да се осигури точна терапевтична доза при децата, трябва да се следи редовно телесното им тегло и дозировката да се адаптира в случай на промяна на теглото.

При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine (виж т.4.5. Лекарствени и други взаимодействия), дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.

Таблица 3: Препоръчително увеличаване на дозата при комбинирана терапия при деца на възраст от 2 до 12 години с епилепсия (изразена като обща дневна доза в mg/kg телесно тегло /ден)

	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Поддържаща доза
Валпроат (самостоятелно или в комбинация с друг АЕЛП)	0,15 mg/kg (един път дневно)	0,3 mg/kg (един път дневно)	Дневната доза може да се увеличава постепенно с 0,3 mg/kg всеки 1-2 седмици до достигане на поддържаща доза от 1-5 mg/kg (еднократно или разделена на два отделни приема), най-много до 200 mg дневно.
Ензим индуциращи АЕЛП* (самостоятелно или с поддържаща доза на друг АЕЛП, с изключение на валпроат)	0,6 mg/kg (разделени на два отделни приема)	1,2 mg/kg (разделени на два отделни приема)	Дневната доза може да се увеличава постепенно с 1,2 mg/kg всеки 1-2 седмици до достигане на поддържаща доза от 5-15 mg/kg (разделена на два отделни приема), най-много до 400 mg дневно.
* напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон.			
<b>ЗАБЕЛЕЖКА:</b> При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.			

Началната доза и следващото увеличаване на дозата не трябва да се превишава, за да се намали до минимум рискът от обрив (виж т.4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Възможно е пациенти на възраст от 2 до 6 години да се нуждаят от поддържаща доза, близка до горната граница на препоръчвания дозов интервал.

*Деца на възраст под 2 години*

Информацията за приложението на lamotrigine при деца под 2 години е оскъдна.

**Общи препоръки за дозировката при епилепсия**

Ако едновременната употреба на други антиепилептични лекарствени продукти се прекъсне, за да се започне монотерапия с lamotrigine или ако към съществуващата схема



на Epival се добави друг АЕЛП, трябва да се има пред вид влиянието на тези промени върху фармакокинетиката на lamotrigine (виж т.4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

### **Биполарно афективно разстройство (възрастни над 18 години)**

Рискът от поява на кожен обрив при началната доза и следващите дози не е значително увеличен (виж т.4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Lamotrigine се препоръчва при пациенти с биполарно афективно разстройство, при които съществува риск от развитието на депресивни епизоди.

Следващият преходен режим трябва да доведе до профилактика на повтарящи се депресивни епизоди.

Преходният режим, включващ увеличаване на дозата на lamotrigine до достигане на поддържащата стабилизираща доза, трябва да продължи за период по-дълъг от шест седмици (виж Таблица 4). След това други психотропни и/или антиепилептични лекарствени продукти могат да отпаднат, ако това е клинично показано.

За профилактика на маниакални пристъпи е необходимо да се приложи допълнително лечение, тъй като ефикасността на lamotrigine при тези условия не е доказана задоволително.

Таблица 4: Препоръчително увеличаване на дозата до достигане на общата стабилизираща дневна доза при възрастни (на възраст над 18 години) лекувани от биполарно афективно разстройство

Терапевтичен режим	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Седмица 5	Стабилизираща доза, седмица 6*
а) Допълващо лечение с ензим инхибиращи АЕЛП, напр. валпроат	12,5 mg (25 mg през ден)	25 mg (един път дневно)	50 mg (един път дневно или разделени на два отделни приема)	100 mg (един път дневно или разделени на два отделни приема), най-много до 200 mg
б) Допълващо лечение с ензим индуциращи АЕЛП, напр. карбамазепин и фенobarбитал при пациенти, които не приемат валпроат	50 mg (един път дневно)	100 mg (разделени на два отделни приема)	200 mg (разделени на два отделни приема)	300 mg през 6-та седмица и ако е необходимо дозата се увеличава до 400 mg дневно през 7-ма седмица (разделена на два отделни приема)



в) Допълващо лечение с продукти, при които клинично не са доказани фармакотерапевтични взаимодействия с lamotrigine, напр. литий, бупропион или монотерапия с lamotrigine.	25 mg (един път дневно)	50 mg (един път на ден или разделени на два отделни приема)	100 mg (един път на ден или разделени на два отделни приема)	200 mg (в интервала от 100 mg до 400 mg) (един път дневно или разделени на два отделни приема)
<b>ЗАБЕЛЕЖКА:</b> При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.				

\* Целевата стабилизираща доза зависи от клиничния отговор.

**а) Допълващо лечение с ензим инхибиращи АЕЛП, напр. валпроат**

При пациенти, приемащи лекарствени продукти, които инхибират глюкуронизацията на lamotrigine (такива като валпроат), началната доза lamotrigine е 25 mg през ден в продължение на две седмици, последвана от 25 mg веднъж дневно за две седмици. Дозата може да бъде увеличена до 50 mg веднъж дневно (или разделена на два отделни приема) през 5-тата седмица. Обичайната поддържаща доза, необходима за оптимален терапевтичен отговор е 100 mg дневно, приемани еднократно или разделени на два отделни приема. В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде увеличена до максималната дневна доза от 200 mg.

**б) Допълващо лечение с ензим индуциращи АЕЛП, напр. карбамазепин и фенobarбитал при пациенти, които не приемат валпроат**

При пациенти, които приемат лекарствени продукти, индуциращи глюкуронизацията на lamotrigine (карбамазепин или фенobarбитал) и не приемат валпроат, началната доза lamotrigine е 50 mg, приемана веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от доза 100 mg дневно, разделена на два отделни приема за период от две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 200 mg дневно, разделена на два отделни приема през 5-тата седмица. Шестата седмица дозата може да бъде увеличена до 300 mg дневно; обичайната целева доза, необходима за получаване на оптимален терапевтичен отговор, е 400 mg дневно, разделена на два отделни приема, започвайки от 7-ма седмица.

**в) Допълващо лечение с продукти, при които клинично не са доказани фармакотерапевтични взаимодействия с lamotrigine, напр. литий, бупропион или монотерапия с lamotrigine**

Началната доза на lamotrigine при пациенти, приемащи лекарствени продукти с неизвестно/теоретично възможно фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine или на монотерапия с lamotrigine, е 25 mg един път дневно в продължение на две седмици, последвана от 50 mg веднъж дневно (или разделена на два отделни приема) за две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 100 mg дневно през петата седмица от лечението. Обичайната поддържаща доза, необходима за оптимален терапевтичен отговор, е 200 mg дневно прилагани еднократно или разделени на два отделни приема; при клиничните изследвания са използвани дози в интервал от 100 до 400 mg дневно.



Както се вижда от Таблица 5, прилагането на допълнителни психотропни средства може да бъде прекъснато веднага след като се постигне стабилизиране на състоянието чрез целевата дневна доза.

Таблица 5: Обща поддържаща стабилизираща доза при биполарно афективно разстройство след прекратяване на едновременното лечение с психотропни или антиепилептични лекарствени продукти

Терапевтичен режим	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 и след това *
а) спиране на допълнителните ензим инхибиращи лек. продукти, напр. валпроат	Двойна стабилизираща доза, напр. 100 mg дневно; целевата стабилизираща доза може да бъде увеличена до 200 mg дневно през първата седмица	Поддържаща доза (200 mg дневно) (разделена на два отделни приема)	
б) спиране на допълнителните ензим индуциращи лек. продукти, напр. карбамазепин, в зависимост от началната доза	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
в) спиране на други психотропни или антиепилептични лек. продукти, за които не е известно фармакокинетичното взаимодействие с lamotrigine, напр. литий, бупропион	Целевата поддържаща доза, достигната при увеличаване на дозата (200 mg дневно) (разделена на два отделни приема) (интервал от 100 до 400 mg)		
<b>ЗАБЕЛЕЖКА:</b> При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.			

\* Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена до 400 mg дневно.

**а) След спиране на ензимни инхибитори, напр. валпроат**

Дозата на lamotrigine трябва да бъде увеличена двойно спрямо първоначалната стабилизираща доза и да се продължи независимо, че лечението с валпроат вече е прекъснато.



**б) След спиране на ензимните индуктори, напр. карбамазепин, в зависимост от първоначалната поддържаща доза**

Дозата на lamotrigine трябва постепенно да бъде намалена в продължение на три седмици, с преустановяване на ензим индуциращите средства.

**в) След спиране на други психотропни или антиепилептични лекарствени продукти, за които не е известно фармакокинетичното взаимодействие с lamotrigine, напр. литий, бупропион**

Целевите дози, достигнати по дозовата схема, трябва да се поддържат по време на спиране на другите лекарствени продукти.

**Приспособяване на дневната доза на lamotrigine при пациенти с биполарно афективно разстройство след допълване на други лекарствени продукти**

Няма клинични данни, показващи необходимост от приспособяване на дневната доза lamotrigine при прилагане на други лекарствени продукти. Следните препоръки могат да се направят въз основа на изучаването на лекарствените взаимодействия (Таблица 6):

Таблица 6: Препоръчителна дозировка на lamotrigine при пациенти с биполарно афективно разстройство на комбинирана лекарствена терапия (изрезена като дневни дози):

Терапевтичен режим	Съпътстваща стабилизираща доза на lamotrigine (mg/дневно)	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 и нататък
а) добавяне на ензимни инхибитори, напр. валпроат, в зависимост от първоначалната доза lamotrigine	200 mg	100 mg	Поддържаща доза (100 mg дневно)	
	300 mg	150 mg	Поддържаща доза (150 mg дневно)	
	400 mg	200 mg	Поддържаща доза (200 mg дневно)	
б) добавяне на ензимни индуктори, напр. карбамазепин при пациенти, които не приемат валпроат и в зависимост от началната доза lamotrigine	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
в) допълнение с други психотропни или анти-епилептични лек. продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine, напр. литий, бупропион	Поддържане на целевата доза, достигната при увеличаване на дозата (200 mg дневно) (интервал от 100 до 400 mg)			





**ЗАБЕЛЕЖКА:** При пациенти, приемащи АЕЛП, за които в момента няма данни за фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, дозата на lamotrigine трябва да се увеличава така, както е препоръчано при пациенти, приемащи едновременно валпроат.

### **Прекъсване на лечението с lamotrigine при пациенти с биполарно афективно разстройство**

При клинични изследвания не е потвърдено увеличаване на честотата на влошаване или развитие на нежелани реакции в случай на внезапно прекъсване на приема на lamotrigine, сравнени с плацебо. Поради това лечението с lamotrigine би могло да се прекъсне без постепенно намаляване на дозата при тези пациенти.

#### **Деца под 18 години**

Безопасността и ефикасността на lamotrigine при тази група пациенти не е потвърдена, поради това не може да се направи препоръка относно дозировката.

### **Общи препоръки за дозиране**

#### **Приложение**

Ако изчислената доза на lamotrigine (напр. която трябва да се приложи при деца или пациенти с чернодробна дисфункция) не е еквивалентна на точен брой цели таблетки, трябва да се приложи най-близката по-ниска доза, отговаряща на точен брой цели таблетки.

#### **Жени, използващи хормонални контрацептиви**

а) Начало на лечение с lamotrigine при жени, използващи хормонални контрацептиви

Независимо, че е доказано, че оралните контрацептиви повишават клирънса на lamotrigine (виж Специални предупреждения и Взаимодействия), не е необходимо да се адаптира препоръчаната доза lamotrigine само защото едновременно се прилага хормонална контрацепция. Титрирането на дозата трябва да съблюдава препоръките отнасящи се до това дали lamotrigine се добавя към инхибитор на глюкуронизацията на lamotrigine (напр. валпроат) или към индуктор на глюкуронизацията (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон или рифампицин), или се добива като монотерапия.

б) Начало на хормонална контрацепция при пациентки на поддържащи дози lamotrigine, които не приемат индуктори на глюкуронизацията на lamotrigine

Възможно е да се наложи повишаване на поддържащата доза на lamotrigine до два пъти, в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

в) Прекъсване на хормоналната контрацепция при пациентки на поддържащи дози lamotrigine, които не приемат индуктори на глюкуронизацията на lamotrigine

Може да е необходимо до 50% намаляване на поддържащата доза на lamotrigine, въз основа на индивидуалния клиничен отговор (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Независимо от липсата на достатъчно изследвания, вероятно подобно идентично намаляване на дозата е необходимо и при жени, използващи друг вид хормонална контрацепция или хормон-заместителна терапия.



#### **Пациенти, на възраст над 65 години**

Не е необходимо адаптиране на препоръчвана схема. Фармакокинетиката на lamotrigine при тази група пациенти не се различава съществено от тази при възрастни пациенти до 65 години.

#### **Пациенти с нарушена чернодробна функция**

Началната доза, увеличаването на дозата и поддържащата доза, по принцип, трябва да се намалят с приблизително 50% при пациенти с умерено (Child-Pugh степен В), респективно със 75% при тези с тежко (Child-Pugh степен С) чернодробно увреждане. Увеличаването на дозата и поддържащите дози трябва да се определят в съответствие с клиничния отговор (виж т. 5.2. Фармакокинетични свойства).

#### **Пациенти с нарушена функция на бъбреците**

Необходимо е повишено внимание при лечение с lamotrigine на пациенти с бъбречни заболявания. При пациенти с бъбречна недостатъчност в напреднал стадий началната дозировка на lamotrigine трябва да следва основната схема за прилагане на антиепилептични лекарствени продукти; поддържащата доза трябва да се намали при пациенти със значително увредена бъбречна функция (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). По-подробна информация относно фармакокинетиката – виж т. 5.2. Фармакокинетични свойства.

### **4.3. Противопоказания**

Свърхчувствителност към lamotrigine или към някои от помощните вещества.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

#### **Кожни обриви**

Има съобщения за нежелани кожни реакции, които обикновено се появяват през първите 8 седмици от началото на лечението с lamotrigine. По-голяма част от обривите са леки и отшумяват без необходимост от лечение, рядко, но също са наблюдавани тежки потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (виж т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Честотата на тежките кожни реакции, наблюдавани при прилагане на препоръчаните дози lamotrigine при възрастни с епилепсия, са приблизително 1:500. Синдром на Stevens-Johnson е докладван приблизително при 1 от 1000 пациенти.

При клинични изследвания на пациенти с биполарно афективно разстройство, честотата на тежките кожни реакции е приблизително 1:1000.

Рискът от тежки кожни реакции при деца е по-висок от този при възрастни.

Известните данни от изследванията показват, че честотата на кожните обриви, свързани с хоспитализация при деца с епилепсия е от 1:300 до 1:100.

При деца първите прояви на обрив може да бъде погрешно изтълкувани като обрив с инфекциозен произход. Ето защо през първите 8 седмици от лечението с lamotrigine при появата на кожен обрив и фебрилитет при деца трябва да се има предвид възможността от развитие на нежелана лекарствена реакция.



Цялостният риск от появата на обрив е тясно свързан със:

- високи начални дози на lamotrigine и с превишаване на препоръчаното увеличаване на дозите на lamotrigine (виж т. 4.2. Дозировка и начин на употреба);
- едновременното приложение с валпроат (виж т.4.2. Дозировка и начин на употреба).

Всички пациенти (както деца и юноши, така и възрастни) при които се появи обрив, трябва спешно да бъдат прегледани и незабавно да се прекъсне лечението с lamotrigine, освен ако не е напълно сигурно, че обривът не е свързан с приема на lamotrigine. Не се препоръчва повторно прилагане на lamotrigine при пациенти, при които лечението с него е било прекъснато поради обрив, свързан с употребата му, освен ако крайната полза от лечението не превишава възможния риск.

Обрив е наблюдаван също и като част от синдром на свръхчувствителност, характеризиращ се с променлив модел на системни симптоми, включващи температура, лимфаденопатия, оток на лицето и аномалии на кръвта и черния дроб. Тежестта на клиничните прояви на този синдром е много различна и е възможно, рядко, да доведе до дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че ранни прояви на свръхчувствителност (напр. температура, лимфаденопатия) могат да се проявят дори преди появата на обрив. Пациентите трябва да бъдат прегледани незабавно при появата на тези обективни или субективни симптоми и приема на lamotrigine да бъде спрял, ако не може да се докаже алтернативна етиология.

#### **Хормонална контрацепция**

##### **Влияние на хормоналната контрацепция върху ефикасността на lamotrigine**

Приблизително двукратно повишаване на клирънса на lamotrigine е доказано за комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 mcg/150 mcg) (виж т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). След титриране може да е необходима по-висока поддържаща доза на lamotrigine (до два пъти по-висока) за постигане на максимален терапевтичен отговор. Жени, които не употребяват никакъв индуктор на глюкуронизацията на lamotrigine, но приемат хормонални контрацептиви, включващи една седмица без лечение („свободна от таблетки седмица“), ще претърпят постепенно преходно повишаване на нивата на lamotrigine през тази седмица. Повишаването ще бъде по-изразено, ако дозата на lamotrigine е увеличена в дните преди или по-време на тази „свободна от таблетки седмица“. За препоръките при дозиране виж „Общи препоръки за дозиране“.

Трябва да се осигури адекватен метод за клинично наблюдение на жените, започващи или прекъсващи употребата на хормонални контрацептиви, по време на лечението с lamotrigine и необходимото адаптиране на дозата на lamotrigine.

Други форми на орална контрацепция и хормонзаместителна терапия (HRT) не са мониторираны, но вероятно те имат подобно влияние върху фармакокинетичните параметри на lamotrigine.

##### **Влияние на lamotrigine върху ефикасността на хормоналната контрацепция**

При клинични проучвания на взаимодействието върху 16 здрави жени-доброволци е доказано умерено повишаване на клирънса на левоноргестрел и промяна на плазмените концентрации на FSH и LH, когато lamotrigine се прилага едновременно с хормонални



контрацептиви (комбинация етинилестрадиол/левоноргестрел) (виж т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Влиянието на описаните промени върху овулационната активност на яйчниците не е известно. Поради това не може да се изключи възможността тези промени да предизвикат намаляване на ефикасността на контрацептивите при някои пациентки, които използват едновременно хормонални продукти и lamotrigine. Пациентките трябва да бъдат предупредени да съобщават незабавно за всякакви промени в менструационния цикъл, такива като менструационно кървене извън обичайния период.

#### **Дихидрофолат редуктаза**

Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата, ето защо има възможност за повлияване на фолатния метаболизъм по време на продължителна терапия. Няма предизвикани значителни промени в концентрацията на хемоглобина, средния корпускуларен обем (MCV) или фолатните концентрации в серума или червените кръвни клетки след едногодишно наблюдение на приложението на lamotrigine при хора; нито значителни промени във фолатните концентрации в червените кръвни клетки при прилагане в продължение на 5 години.

#### **Бъбречна недостатъчност**

Изследвания след прилагане на единична доза lamotrigine при пациенти в крайна фаза на бъбречна недостатъчност не са показали значителни промени на плазмените концентрации на lamotrigine. Въпреки това, при пациенти с бъбречна недостатъчност може да се очаква натрупване на глюкуронирания метаболит, ето защо лекарственият продукт трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

#### **Пациенти, използващи други лекарствени продукти, съдържащи lamotrigine**

Epiral не трябва да се прилага при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, съдържащи lamotrigine, освен ако изрично не е предписано от лекар.

#### **Епилепсия**

Както и при другите антиепилептични лекарствени продукти, внезапното прекъсване на лечението с lamotrigine може да провокира (rebound) отново епилептични припадъци. Ако няма спешни причини (напр. обрив) за незабавно спиране на този лекарствен продукт, дозата на Epiral трябва постепенно да бъде намалявана в продължение на две седмици.

В литературата има данни за тежки конвулсивни пристъпи, включващи status epilepticus, водещи до рабдомиолиза, мултиорганна дисфункция и дисеминирана вътресъдова коагулация, понякога с летелен изход. Наблюдавани са подобни случаи, свързани с lamotrigine.

#### **Биполарно афективно разстройство**

Трябва да се има пред вид възможното засилване на склонността към самоубийство при биполарно афективно разстройство. Ето защо, при високо рисковите пациенти, лечението трябва да бъде съпроводено от близко наблюдение.

#### **Бременност**

Поради по-високият риск от вродени малформации при децата на майки са лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, жените в репродуктивна възраст не трябва да започват лечение с антиепилептици без предварителна консултация със



специалист. Необходимостта от антиепилептично лечение трябва да бъде обмислена в случай на планирана бременност.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Известно е, че UDP-глюкуронил трансферазният ензим е включен в метаболизма на lamotrigine. Няма данни дали lamotrigine предизвиква някакво клинично значимо индуциране или инхибиране на чернодробните ензими, медиатори на окислителната биотрансформация на лекарствените продукти, и взаимодействия между lamotrigine и продукти, метаболизирани посредством цитохром P450 също са малко вероятни. Lamotrigine може да индуцира собственият си метаболизъм, но този ефект е умерен и е малко вероятно да има значими клинични последици.

Таблица 7: Влияние на други лекарствени продукти върху глюкуронизацията на lamotrigine

Продукти, които значително инхибират глюкуронизацията на lamotrigine	Продукти, които значително индуцират глюкуронизацията на lamotrigine	Продукти, които нямат значително инхибиращо или индуциращо влияние върху глюкуронизацията на lamotrigine
Валпроат	Карбамазепин Фенитоин Примидон Фенобарбитал Рифампицин Комбинация етинилестрадиол/левоноргестрел*	Литий Бупропион Оланзапин Оксакарбазепин

\* Други орални контрацептиви и НРТ не са изследвани по отношение на очакван подобен ефект на lamotrigine върху техните фармакокинетични параметри.

#### Взаимодействия, свързани с антиепилептични средства (виж т. 4.2. Дозировка и начин на употреба)

Валпроат, който инхибира глюкуронизацията на lamotrigine, забавя неговия метаболизъм и удължава приблизително две пъти средното време на полуживот на lamotrigine.

Антиепилептичните средства, проявяващи свойства на индуктори на лекарство-биотрансформиращите чернодробни ензими и индукторите на глюкуронизацията на lamotrigine (такива като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон) ускоряват метаболизма на lamotrigine.

След включването на lamotrigine като допълнителна терапия, пациентите, приемащи карбамазепин съобщават за нежелани ефекти, засягащи централната нервна система, включващи замаяност, атаксия, диплопия, замъглено виждане и патенез. Тези нежелани



ефекти обикновено изчезват след намаляване на дозата на карбамазепин. Подобни ефекти са наблюдавани при изследвания на lamotrigine и окскарбазепин при възрастни здрави доброволци, но редуцирани дози не са изследвани.

Въпреки, че са докладвани промени в плазмените концентрации на други антиепилептични лекарствени продукти, контролните изследвания не са показали влияние на lamotrigine върху плазмените концентрации на едновременно прилаганите антиепилептични лекарствени продукти. Резултатите от *in vitro* изследвания показват, че lamotrigine не измества другите АЕЛП от техните места на свързване с плазмените протеини.

Проучване при възрастни здрави доброволци, приемащи 200 mg lamotrigine и 1200 mg окскарбазепин, доказва, че окскарбазепин не влияе на метаболизирането на lamotrigine и lamotrigine не повлиява метаболизма на окскарбазепина.

**Взаимодействия с други психо-активни продукти (виж Дозировка и начин на употреба)**

Фармакокинетиката на литий, приложен на 20 здрави доброволци под формата на 2 g безводен литиев глюконат два пъти дневно в продължение на 6 дни, не се повлиява от едновременното приложение на 100 mg lamotrigine дневно.

Многократни орални дози бупропион нямат статистически значимо влияние върху фармакокинетиката на единична доза lamotrigine при 12 доброволци и предизвикват само леко увеличаване на AUC на метаболита ламотригин глюкуронид.

Изследвания при възрастни здрави доброволци са показали, че 15 mg оланзапин намаляват AUC на lamotrigine средно с 24% и  $C_{max}$  с 20%. Обикновено не се очаква ефектът на тези количества да е клинично значим. 200 mg lamotrigine не влияят на фармакокинетиката на оланзапин.

*In vitro* проучвания на инхибирането, изследващи първичният метаболит, ламотригин 2-N-глюкуронид, са показали, че има само минимални взаимодействия с амитриптилин, бупропион, клопазепам, флуоксетин, халоперидол или лоразепам. Данните за метаболизма на буфурадол, получени от микрозоми на човешки черен дроб, показват, че lamotrigine не предизвиква понижаване на клирънса на лекарствени продукти, които се елиминират предимно през CYP2D6. Резултатите от *in vitro* изследвания също така показват, че е малко вероятно клирънсът на lamotrigine да се повлияе от клозапин, фенелзин, рisperидон, сертралин или тразодин.

**Взаимодействия с хормонални контрацептиви**

*Влияние на хормоналните контрацептиви върху фармакокинетиката на lamotrigine*

Понижаване на плазмените нива на lamotrigine е докладвано при едновременно прилагане с хормонални контрацептиви. Ето защо трябва да се мониторира терапевтичният ефект и плазмените концентрации на lamotrigine при започване и прекъсване на хормоналната контрацепция и дозировката на lamotrigine трябва да се коригира адекватно. Ако при едновременно прилагане с хормонални контрацептиви, независимо от адаптирането на дозата, lamotrigine няма терапевтичен ефект или той е незадоволителен, пациентката трябва да бъде посъветвана да използва нехормонална контрацепция.



#### Влияние на lamotrigine върху фармакокинетиката на хормонални контрацептиви

При изследване на 16 жени-доброволци, 300 mg постоянна (steady state) доза lamotrigine не влияе на фармакокинетиката на етинилестрадиол, компонент на комбинирани таблетки орален контрацептив. Докладвано е обаче, понижаване на AUC и  $C_{max}$  на левоноргестрел, съответно средно с 19% и 12%, като резултат от леко повишаване на оралния клирънс на левоноргестрел. Плазмените нива на FSH, LH и естрадиол по време на изследването предполагат частично намаляване на потискането на хормоналната активност на яйчниците при някои жени, независимо, че серумните нива на прогестерон показват отсъствие на каквото и да е хормонално доказателство за овулация при всички 16 доброволки. Влиянието върху овулационната активност на яйчниците на слабо повишения клирънс на левоноргестрел и промените в серумните FSH и LH не е известно (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Влиянието на lamotrigine в дози, различни от 300 mg дневно, не е изследвано, както и не са провеждани изследвания с други хормонални продукти, предназначени за жени.

#### **Взаимодействия с други лекарствени продукти**

При изследване, включващо 10 мъже доброволци, рифампицин повишава клирънса на lamotrigine и намалява времето му на полуживот във връзка с индукцията на ченодробните ензими, отговорни за глюкуронизацията. При пациентите, които приемат едновременно рифампицин, lamotrigine трябва да бъде въведен съгласно препоръчаният терапевтичен режим за lamotrigine и едновременно приложение на индуктори на глюкуронизацията на lamotrigine (виж т. 4.2. Дозировка и начин на употреба).

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### Фертилитет

Изследвания на репродуктивността при животни са показали, че прилагането на lamotrigine не повлиява неблагоприятно фертилитета. Няма опит за влиянието на lamotrigine върху фертилитета при хора.

##### Тератогенност

Изследвания на токсичността на lamotrigine по отношение на репродуктивността при животни, в дози, превишаващи терапевтичните дози при хора, не показват тератогенни ефекти.

Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата. Съществува теоретичен риск от фетални малформации при хора, когато майката е лекувана с фолатен инхибитор по време на бременността.

##### Бременност

*Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти общо*

Доказано е, че рискът от малформации в потомството на майки с епилепсия, прилагащи каквото и да е антиепилептично лечение по време на бременността е 2 до 3 пъти по-висок в сравнение с риска при нормална популация (около 3%). Лечението с комбинация от антиепилептични лекарствени продукти може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията. Ето защо е важно да се



прилага монотерапия когато това е възможно. Най-често малформациите включват заешка уста, сърдечносъдови малформации и дефекти на гръбномозъчния канал.

Рязкото спиране на антиепилептичната терапия може да доведе до повторна поява на припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за плода. Поради това антиепилептичната терапия не трябва да бъде прекъсвана внезапно, независимо от потенциалния риск (виж също т. 4.4.).

Пост-маркетингови данни от няколко проспективни регистри на бременни жени включват резултати за повече от 1000 жени, използвали lamotrigine, като монотерапия през първия триместър на бременността. Събраните данни не потвърждават мнението, че lamotrigine предизвиква увеличаване на риска от вродени дефекти, в сравнение с нормалната популация. Данните за употребата на lamotrigine при многокомпонентно комбинирано лечение не са достатъчни за оценка дали рискът от малформации, свързан с другите лекарствени продукти, се повлиява от едновременната употреба на lamotrigine.

Както при повечето лекарствени продукти, lamotrigine не трябва да се използва за лечение на бременни жени, освен ако съгласно мнението на лекаря потенциалната терапевтична полза за майката превишава всеки възможен риск за развитието на плода.

Физиологичните промени по време на бременността могат да повлияят нивата на lamotrigine или неговия терапевтичен ефект. По време на бременност е докладвано понижаване на нивото на lamotrigine. Бременните жени трябва да бъдат клинично наблюдавани по време на лечението с lamotrigine.

#### Кърмене

Информацията за употребата на lamotrigine по време на кърмене е ограничена.

Предварителните данни сочат, че той преминава в млякото и концентрацията обикновено е в порядъка от 40 до 60% от серумната концентрация.

При малкия брой кърмачета, за които е известно, че майките им са приемали lamotrigine докато са ги кърмили, серумната му концентрация достига нива, при които може да се прояви фармакологичен ефект.

Потенциалната полза за майката, която кърми, трябва да се прецени спрямо потенциалния риск от нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят при кърмачето.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Две проучвания върху доброволци са доказали, че ефектът на lamotrigine върху фината зрителна моторна координация, движенията на очите, равновесието и субективния седативен ефект не се различава от този при плацебо. При клинични изследвания с lamotrigine са докладвани нежелани реакции от неврологичен характер, като замаяност и диплопия. Ето защо, преди да шофират и работят с машини, пациентите трябва да установят каква е тяхната индивидуална реакция към лечението с lamotrigine.

#### Епилепсия

Тъй като отговорът на всяко антиепилептично лечение е индивидуален, пациентите трябва да се консултират със своя лекар относно конкретните проблеми, свързани с епилепсията и управлението на моторни превозни средства.





#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са разделени между епилепсия и биполарно афективно разстройство, в съответствие с известните специфични прояви. Въпреки това, рискът и при двете индикации трябва да бъде оценяван съгласно цялостния профил на безопасност на lamotrigine.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести (> 1/10), чести (>1/100, < 1/10), нечести (>1/1000, < 1/100), редки (> 1/10000, < 1/1000), много редки (< 1/10000).

##### Епилепсия

##### Кожа и подкожни тъкани

Клинични изследвания при монотерапия:

Много чести: кожни обриви

Друг клиничен опит:

Много чести: кожни обриви

Редки: синдром на Stevens-Johnson

Много редки: токсична епидермална некролиза

При двойно-слепи, разширени клинични изследвания с lamotrigine, кожни обриви се появяват при 10% от пациентите, приемащи lamotrigine и при 5% от пациентите, приемащи плацебо. При 2% от пациентите кожният обрив е бил причина за спиране на лечението. Обривът обикновено е макулопапуларен, появява се до 8 седмици след началото на лечението и изчезва след прекратяване на приема на lamotrigine (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Рядко са докладвани сериозни потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включващи синдром на Stevenson-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell). Независимо, че по-голямата част от засегнатите се възстановяват след спиране на лечението, при някои пациенти остават белези и има редки случаи на смърт, свързана с това усложнение (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Цялостният риск от появата на обрив е тясно свързан с:

- високи начални дози на lamotrigine и превишаване на препоръчаното увеличаване на дозата (виж т. 4.2. Дозировка и начин на употреба);

- едновременно прилагане на валпроат (виж т. 4.2. Дозировка и начин на употреба).

Също така за обрив е докладвано като част от синдрома на свръхчувствителност, характеризиращ се с различни модели на системни симптоми (виж Иmunна система\*\*).

##### Кръв и лимфна система

Много редки: абнормални хематологични находки, включващи неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза.

Тези промени могат да бъдат или не непременно свързани със синдрома на свръхчувствителност (виж Иmunна система\*\*).

##### Иmunна система

Много редки: синдром на свръхчувствителност\*\* (включващ симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, абнормални хематологични и



чернодробни находки, дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC), мултиорганна недостатъчност).

\*\* Обрив е докладван също така като част от синдрома на свръхчувствителност, свързан с различен модел на системни симптоми, включващи повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето и абнормални хематологични и чернодробни проби. Проявите на този синдром са с различна клинична тежест и е възможно в редки случаи да доведат до дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че първи признаци на свръхчувствителност (напр. Повишена температура, лимфаденопатия) могат да се появят дори преди появата на обрив. Ако такива признаци или симптоми се появят, пациентът трябва веднага да бъде прегледан и да се прекъсне лечението с lamotrigine, ако не може да бъде доказана алтернативна етиология.

#### Психика

Чести: раздразнителност

Нечести: агресивност

Много редки: тикове, халюцинации, обърканост

#### Нервна система

Клинични изследвания при монотерапия:

Много чести: главоболие

Чести: сомнолентност, инсомния, замаяност, тремор

Нечести: атаксия

Друг клиничен опит:

Много чести: главоболие, замаяност

Чести: нистагъм, тремор, атаксия, сомнолентност, инсомния

Много редки: възбуда, нестабилност, двигателни нарушения, влошаване на болестта на Паркинсон, екстрапирамидни симптоми, хореоатетоза, увеличаване на честотата/зачестяване на епилептичните припадъци.

Има съобщения, че при пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон, lamotrigine може да влоши симптомите на това заболяване и изолирани съобщения за екстрапирамидни ефекти и хореоатетоза при предразположени пациенти.

#### Очи

Много чести: диплопия, замъглено виждане

Редки: конюнктивит

#### Храносмилателна система

Клинични изследвания при монотерапия:

Чести: гадене

Друг клиничен опит:

Чести: храносмилателни разстройства (включително повръщане и диария)

#### Черен дроб и жлъчка

Много редки: повишени стойности на показателите на чернодробните функционални тестове, чернодробна дисфункция, чернодробна недостатъчност.



Чернодробната дисфункция обикновено се проявява във връзка с реакциите на свръхчувствителност, но в изолирани случаи е наблюдавана без явни признаци на свръхчувствителност.

Скелетна мускулатура и съединителна тъкан

Много редки: подобни на лупус реакции

Общо и от мястото на приложение

Чести: уморяемост

### **Биполарно афективно разстройство**

Представените по-долу нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат разглеждани заедно със съответните нежелани лекарствени реакции, проявяващи се при епилепсия, като цялостен профил на безопасност на лечението с lamotrigine.

Кожа и подкожни тъкани

Клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Много чести: кожен обрив

Редки: синдром на Stevens-Johnson

Клиничните изследвания (както контролирани така и неконтролирани) с lamotrigine, прилаган за лечение на биполарно афективно разстройство са показали, че кожен обрив се появява при 14% от пациентите, приемащи lamotrigine. При контролирани клинични изследвания при пациенти с биполарно афективно разстройство кожен обрив се появява при 9% от пациентите, приемащи lamotrigine и при 8% от тези приемащи плацебо.

Нервна система

Клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Много чести: главоболие

Чести: възбуда, сънливост, замаяност

Скелетна мускулатура и съединителна тъкан

Клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Чести: артралгия

Общо и от мястото на приложение

Чести: болка, болка в гърба

### **4.9. Предозиране**

#### **Симптоми**

Описано е остро предозиране с дози превишаващи от 10 до 20 пъти максималната терапевтична доза. В резултат на предозирането се наблюдават симптоми, включващи нистагъм, атаксия, промени в съзнанието и кома.

#### **Лечение**

При предозиране пациентът трябва да бъде хоспитализиран и да се приложи подходяща поддържаща терапия. При необходимост може да се направи стомашен лаваж.



## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** антиепилептично средство

**АТС код:** N03AX09

**Механизъм на действие**

Резултатите от фармакологичните изследвания показват, че lamotrigine е дозозависим блокер на напрежението, затварящо натриевите канали. В клетъчни култури от неврони, в зависимост от дозата и волтажа той води до блокиране на продължителното кръжащо възбуждане и инхибира патологичното освобождаване на глутамат (аминокиселина, която играе ключова роля в генерирането на епилептични припадъци), както и инхибира предизвиканите от глутамат серии от аукционни потенциали.

**Фармакодинамика**

При тестове, създадени за оценка на влиянието на лекарствените продукти върху централната нервна система, резултатите, получени при прилагането на дози от 240 mg lamotrigine на здрави доброволци не се различават от тези получени при прилагане на плацебо, докато при прилагането на 1000 mg фенитоин или 10 mg диазепам и в двата случая значително се влошава фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и предизвикват субективни седативни ефекти.

При друго проучване, единична орална доза от 600 mg карбамазепин води до значително влошаване на фината зрителна двигателна координация и движенията на очите, повишаване на сърдечната честота и засилване на жюлеенето на тялото, докато резултатите с lamotrigine, получени при дози от 150 mg и 300 mg не се различават от тези, получени след прилагане на плацебо.

**Клинична ефикасност при профилактика на депресивни епизоди при пациенти с биполарно афективно разстройство**

Две контролни клинични изпитвания показват ефикасността при профилактика на депресивни епизоди при пациенти с биполарно афективно разстройство.

Клиничното проучване SCAB20003 е мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо и литий контролирано, рандомизирано изследване с фиксирана доза за дългосрочна профилактика на повторни и повтарящи се прояви на депресия и/или маниакални прояви при пациенти с биполарно афективно разстройство, които наскоро или в момента на изследването са в голям депресивен епизод. След стабилизиране с монотерапия с lamotrigine или с lamotrigine и допълнително психотропно лечение, пациентите са рандомизирани в една от петте терапевтични групи, а именно: lamotrigine (50, 200, 400 mg дневно), литий (серумни нива от 0,8 до 1,1 m/l) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Схемата на лечение е поддържана до появата на нов епизод на промяна в настроението (депресия или мания), изискващ допълнителна фармакотерапия или електроконвулсивно лечение (ЕСТ).

Основният целеви параметър е „време до необходимостта от започване на лечение поради афективно разстройство”, като намесата е или допълнителна фармакотерапия или ЕСТ. Целевият параметър е анализиран въз основа на доказателствени данни от три метода от пациенти, които са били отхвърлени преди тази намеса. Статистическата значимост, съгласно р-стойностите е в интервала от 0,003 до 0,029. Допълнителни



анализи на времето до появата на първи депресивни епизоди и времето до появата на първи симптоми на мания/хипомания или смесени епизоди са показали, че lamotrigine удължава периода до появата на първи депресивен епизод, в сравнение с пациенти, приемащи плацебо ( $p = 0,047$ ). Различията във времето преди необходимостта от лечение на мания, хипомания или смесени епизоди не са статистически значими.

Клиничното проучване SCAB2006 е мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо и литий контролирано, рандомизирано изследване с дозировка на lamotrigine, приспособена към нуждите на пациента, разработено за дългосрочна профилактика на повторна и повтаряща се поява на мания и/или депресия при пациенти с биполарно афективно разстройство тип I, които наскоро или в едновременно с провеждане на изследването са в маниен или хипоманиен епизод. След стабилизаране с монотерапия с lamotrigine или комбинация на lamotrigine и други психотропни лекарствени продукти, пациентите са рандомизирани в една от трите терапевтични групи: lamotrigine (100 до 400 mg дневно), литий (серумни нива от 0,8 до 1,1  $\mu\text{m/l}$ ) или плацебо за период максимум до 76 седмици (18 месеца). Схемата на лечение е поддържана до появата на епизод на промяна в настроението (депресия или мания), изискващ намеса с допълнителна лекарствена терапия или електроконвулсивно лечение (ЕСТ).

Основният целеви параметър е “време до необходимостта от започване на лечение на афективното разстройство”. Параметърът е анализиран въз основа на три метода за получаване на данни от пациенти, които се били отхвърлени преди започване на лечение. Статистическата значимост на различията, съгласно  $p$ -стойностите, е в интервала от 0,003 до 0,029.

Допълнителни анализи на времето до появата на първи епизоди на депресия и на времето да появата на първи симптоми на мания, хипомания или смесени епизоди са показали, че lamotrigine удължава времето до поява на първи епизоди на депресия, в сравнение с пациенти, приемащи плацебо ( $p = 0,015$ ). Оценката на времето до появата на маниен/хипоманиен или смесен епизод не показва статистически значими разлики при сравнение с плацебо.

Асоциираните анализи на двете проучвания показват, че първи депресивни симптоми и първи симптоми на мания/хипомания/смесени симптоми се появяват след по-дълъг период при пациенти, лекувани с lamotrigine, сравнени с пациенти, приемащи плацебо, независимо, че резултатите дават повече доказателства за депресия.

Клиничните изследвания показват, че не съществуват съществени различия в периодите на индуциране на дестабилизация на симптомите на мания или хипомания при лечение с lamotrigine, спрямо плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Lamotrigine се абсорбира бързо и пълно от червата, без значителен чернодробен first pass метаболизъм. Максимални плазмени концентрации се достигат приблизително 2,5 часа след орален прием. След прием на храна времето за достигане на максимална концентрация леко се удължава, но степента на абсорбция не се променя. Фармакокинетиката е линейна до 450 mg, най-високата тествана доза.



Максималните равновесни (steady state) концентрации при отделните пациенти се различават значително, но при индивидуалните концентрации промени се наблюдават много рядко.

#### Разпределение

Lamotrigine се свързва с плазмените протеини около 55%. Не се очаква изместването от местата на свързване с плазмените протеини да доведе до проява на токсичност.

Обемът на разпределение е около 0,92 до 1,22 l/kg.

#### Метаболизъм

UDP-глюкуронил трансферазата е отговорна за метаболизма на lamotrigine.

Lamotrigine индуцира собствения си метаболизъм в малка степен, в зависимост от дозата. Няма доказателства, че lamotrigine повлиява фармакокинетиката на други антиепилептични средства, както и данни, предполагащи взаимодействия между lamotrigine и лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450.

#### Елиминиране

Средният равновесен клирънс при здрави възрастни лица е  $39 \pm 14$  ml/min. Клирънсът на lamotrigine е основно метаболозиране и последващо елиминиране на глюкуронидираните метаболити с урината. По-малко от 10% от lamotrigine се отделя непроменен в урината. Само около 2% се отделят с фекалиите. Клирънсът и времето на полуживот зависят от дозата. Средното време на полуживот при здрави възрастни лица е 24 до 36 часа. При изследване на пациенти със синдрома на Gilbert средният клирънс е понижен с 32%, в сравнение с нормалните концентрации, независимо от това тези стойности са в границите на общата популация.

Времето на полуживот на lamotrigine се влияе значително от едновременното приложение на други лекарствени продукти.

Средното време на полуживот се редуцира приблизително до 14 часа, когато lamotrigine се прилага едновременно с ензимни индуктори, като карбамазепин и фенитоин, но при едновременно прилагане само с валпроат, се удължава приблизително до 70 часа (виж т. 4.2. Дозировка и начин на употреба).

#### Деца

Клирънсът на lamotrigine, отнесен към телесното тегло, е по-висок при деца, сравнен с този при възрастни, като най-високи стойности са достигнати при деца под 5 години.

Ако lamotrigine се прилага едновременно с лекарствени продукти, стимулиращи чернодробните ензими, като карбамазепин и фенитоин, времето на полуживот на lamotrigine при деца се редуцира до приблизително 7 часа, средно. При едновременна употреба с валпроат, при деца, се удължава до 45-50 часа (виж т. 4.2.).

#### Пациенти в напреднала възраст

Резултатите от фармакокинетични изследвания на по-млади и възрастни доброволци с епилепсия показват, че влиянието върху клирънса на lamotrigine не е клинично значимо. След еднократна доза, намалението е с 12% - от 35 ml/min в групата на 20 години и под 31 ml/min в групата на 70 години. След 48-седмично лечение понижението е 10%, от 41 до 37 ml/min в групата, съответно на по-младите и възрастните пациенти. Фармакокинетиката на lamotrigine е била изследвана и при 12 здрави доброволци в напреднала възраст, прилагайки еднократна доза от 150 mg lamotrigine. Средните



стойности на клирънса при пациенти в напреднала възраст (0,39 ml/min/kg) са в интервала от средни стойности на клирънса (между 0,31 и 0,65 ml/min/kg), получен при 9 изследвания на възрастни пациенти след прилагане на единична доза в интервала от 30 до 450 mg.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Двадесет доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и други шест пациенти на хемодиализа са приели еднократна доза от 100 mg lamotrigine. Средната стойност на клирънса е 0,42 ml/min/kg (при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност), 0,33 ml/min/kg (в периодите между хемодиализа) и 1,57 ml/min/kg (по време на хемодиализа), докато при здрави доброволци тази стойност е 0,58 ml/min/kg. Средното време на полуживот е 42,9 часа (при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност), 57,4 часа (в периодите между хемодиализа) и 13 часа (по време на хемодиализа), докато при здрави доброволци тази стойност е 26,2 часа. Средно 20% (интервал от 5,6 до 35,1) от общото количество lamotrigine в организма се елиминира при 4-часова хемодиализа. Началната доза при тези пациенти трябва да бъде идентична с тази от основната схема за прием на антиепилептични лекарствени продукти, поддържащата доза трябва да бъде намалена в съответствие с бъбречното увреждане.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетични изследвания с приложение на еднократна доза lamotrigine са проведени при 24 пациенти с различна степен на чернодробно увреждане и съответно при 12 здрави доброволци като контролна група. Средната стойност на клирънса на lamotrigine е 0,31; 0,24 и 0,10 ml/min/kg при пациенти с чернодробно увреждане група А, В и С (Child-Pugh класификация) в сравнение с 0,34 ml/min/kg в групата на здравите доброволци. Началната доза, дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се редуцират приблизително с 50% при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация, В), съответно със 75% при тези с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация, С). Дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се адаптират в зависимост от клиничния отговор.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### Мутагенност

Резултатите от многобройни изследвания за наличие на мутагенен ефект са потвърдили, че lamotrigine не носи генетичен риск за хората.

#### Тератогенност

Изследванията за токсични ефекти на lamotrigine върху репродуктивността при животни, в дози, превишаващи терапевтичните дози при хора, не са показали тератогенен ефект.

Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофалат редуктазата. Съществува теоретичен риск за фетални малформации, в случай, че майката е лекувана с инхибитор на дихидрофалат редуктазата по време на бременността.

#### Канцерогенност

При продължителни изследвания върху плъхове и мишки не е установено канцерогенно действие на lamotrigine.



## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Наименование	Eripal® 25	Eripal® 50	Eripal® 100
Microcrystalline cellulose	43,8 mg	87,6 mg	175,2 mg
Lactose monohydrate	4,0 mg	8,0 mg	16,0 mg
Sodium starch glycolate type A	4,0 mg	8,0 mg	16,0 mg
Povidone 30	2,4 mg	4,2 mg	8,4 mg
Magnesium stearate	0,8 mg	1,6 mg	3,2 mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Неприложими

### **6.3. Срок на годност**

2 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания.

### **6.5. Данни за опаковката**

Блистер от прозрачно PVC/Al фолио, картонена кутия, указание за употреба.

Съдържание на 1 опаковка:

EPIRAL® 25: 30, 50 или 60 таблетки

EPIRAL® 50: 30, 50 или 60 таблетки

EPIRAL® 100: 30, 60, 90 или 100 таблетки

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Zentiva a.s., Prague, Czech Republic

## **8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

## **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)**

Дата на последна редакция на текста: 23.03.2005

