

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>3433-6</u> / <u>М.М.08</u>
От бленд: <u>24/14.10.08</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lamictal 25 mg таблетки.
Lamictal 50 mg таблетки.
Lamictal 100 mg таблетки.
Lamictal 5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Lamictal 25 mg съдържа 25 mg ламотрижин (*lamotrigine*).
Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 23,5 mg лактоза.
Всяка таблетка Lamictal 50 mg съдържа 50 mg ламотрижин (*lamotrigine*).
Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 46,9 mg лактоза.
Всяка таблетка Lamictal 100 mg съдържа 100 mg ламотрижин (*lamotrigine*).
Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 93,9 mg лактоза.

Всяка диспергираща се таблетка/таблетка за дъвчене Lamictal 5 mg съдържа 5 mg ламотрижин (*lamotrigine*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Диспергираща се таблетка/таблетка за дъвчене

25 mg таблетки:

Светла, жълтеникавокафява, многофасетъчна таблетка с ясно изразена елипсовидна форма, с маркировка "GSEC7" на едната страна и "25" на другата.

50 mg таблетки:

Светла, жълтеникавокафява, многофасетъчна таблетка с ясно изразена елипсовидна форма, с маркировка "GSEE1" на едната страна и "50" на другата.

100 mg таблетки:

Светла, жълтеникавокафява, многофасетъчна таблетка с ясно изразена елипсовидна форма, с маркировка "GSEE5" на едната страна и "100" на другата.

5 mg диспергираща се таблетка/таблетка за дъвчене:

Бяла до почти бяла, продълговата, двойно изпъкнала таблетка с аромат на боровинка и маркировка "GSCL2" на едната страна и "5" на другата. Възможни са леки нюанси в оцветяването на таблетките.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Възрастни и юноши на и над 13 години

- Комбинирана или монотерапия на парциални или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци.
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut. Lamictal се прилага за комбинирана терапия, но може да се използва и като начално антиепилептично лекарство (АЕЛ), с което да се започне при синдрома на Lennox-Gastaut.

Деца и юноши на възраст от 2 до 12 години

- Комбинирана терапия при парциални и генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци и припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.
- Монотерапия на типични абсанси.

Биполярно разстройство

Възрастни на възраст на и над 18 години

- Предотвратяване на депресивни епизоди при пациенти с биполярно I разстройство, които имат предимно депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

Lamictal не е показан за интензивно лечение на манийни или депресивни епизоди.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките Lamictal трябва да бъдат поглъщани цели и да не се дъвчат или чупят.

Lamictal диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене могат да се дъвчат, да се диспергират в малко количество вода (най-малко достатъчно да покрие цялата таблетка) или да се поглъщат цели с малко вода.

Ако изчислената доза (например за лечение на деца с епилепсия или на пациенти с чернодробни нарушения) не съответства на съдържанието на цяла таблетка, трябва да се приема по-ниска доза, съответстваща на цели таблетки.

Повторно започване на лечение

При повторно започване на лечението с ламотрижин при пациенти, които по някаква причина са прекъснали приема му, трябва да се прецени необходимостта от постепенно повишаване на дозата до поддържащата доза, тъй като рискът от сериозен обрив е свързан с високи начални дози и превишаване на препоръчаната доза за повишаване на ламотрижин (вж. точка 4.4). Колкото по-голям е интервалът от време след приема на предишната доза, толкова по-голямо внимание трябва да се обърне на постепенното достигане на поддържащата доза. Когато интервалът от време след прекъсването на лечението с ламотрижин надвишава пет полуживота (вж. точка 5.2), обикновено поддържащата доза на Lamictal трябва да се достигне според подходящата схема.

Препоръчва се лечението с Lamictal да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишното лечение с ламотрижин, освен ако потенциалната полза несъмнено надвишава риска.



Епилепсия

Препоръчаното постепенно повишаване на дозата и поддържащите дози за възрастни и юноши на възраст на и над 13 години (Таблица 1), и за деца и юноши от 2 до 12 години (Таблица 2) са представени по-долу. Началната доза и последващото ѝ повишаване не трябва да бъдат превишавани (вж. точка 4.4) поради риск от поява на обрив.

При преустановяване на съпътстващ прием на АЕЛ или при добавяне на други АЕЛ/лекарствени продукти към терапевтични схеми, включващи ламотрижин, трябва да се има предвид ефекта, който може да окаже това върху фармакокинетиката на ламотрижин (вж. точка 4.5).



Таблица 1: Възрастни и юноши на възраст 13 и повече години – препоръчвана схема за лечение на епилепсия

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Монотерапия:	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно)	100-200 mg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 50-100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. При някои пациенти са необходими 500 mg дневно за постигане на желаня терапевтичен отговор.
Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да бъде използвана с валпроат независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	12,5 mg/ден (приемани като 25 mg през ден)	25 mg/ден (веднъж дневно)	100 - 200 mg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 25-50 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор.
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва без валпроат, но с: фенитоин карбамазепин фенобарбитон примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	50 mg/ден (веднъж дневно)	100 mg/ден (в два приема)	200-400 mg/ден (в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. При някои пациенти са необходими 700 mg дневно за постигане на желаня терапевтичен отговор.
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва с други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно)	100 – 200 mg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 50-100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор.



При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.



Таблица 2: Деца и юноши на възраст от 2 до 12 години – препоръчвана схема на лечение на епилепсия (обща дневна доза в mg/kg телесно тегло/ден)

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Монотерапия при типични абсанси:	0,3 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема)	0,6 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема)	1 – 10 mg/kg/ден, въпреки че при някои пациенти са необходими по-високи дози (до 15 mg/kg/ден) за постигане на желания отговор (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,6 mg/kg/ден на всеки една до две седмици до постигане на оптимален отговор.
Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва с валпроат независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	0,15 mg/kg/ден* (веднъж дневно)	0,3 mg/kg/ден (веднъж дневно)	1 - 5 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,3 mg/kg на всяка 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 200 mg/ден.
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва без валпроат, но с: фенитоин карбамазепин фенобарбитон примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	0,6 mg/kg/ден (в два приема)	1,2 mg/kg/ден (в два приема)	5 – 15 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два отделни приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 1,2 mg/kg всяка 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 400 mg/ден
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва с други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин	0,3 mg/kg/ден (в един или в два приема дневно)	0,6 mg/kg/ден (в един или в два приема дневно)	1 – 10 mg/kg/ден (в един или в два приема дневно) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,6 mg/kg всяка 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 200 mg/ден
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.			



5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене – където 2 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене не са пуснати в продажба и Lamictal 5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене е най-малкото количество на активното вещество в една таблетка, пуснато в продажба:

* Ако изчислената дневна доза при пациенти, приемащи валпроат е 2,5 mg или повече, но по-малко от 5 mg, Lamictal 5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене може да се приема през ден за първите две седмици. Ако изчислената дневна доза при пациенти, приемащи валпроат е по-ниска от 2,5 mg, Lamictal не трябва да се прилага.

За да е сигурно поддържането на терапевтичната доза, теглото на детето трябва да се проследява и дозата да се променя според промените в теглото. Предполага се, че при пациентите на възраст от две до шест години ще е необходимо прилагане на поддържаща доза на горната граница на препоръчания интервал.

След постигане на контрол върху заболяването при комбинирана терапия приемът на съпътстващите АЕЛ може да се спре, като се продължи с монотерапия с Lamictal.

5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене – където 2 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене не са пуснати в продажба и Lamictal 5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене е най-малкото количество на активното вещество в една таблетка, пуснато в продажба:

Трябва да се има предвид, че с наличната понастоящем Lamictal 5 mg диспергираща се таблетка/таблетка за дъвчене, не е възможно прецизно въвеждане в терапията с ламотрижин, съгласно препоръчаните дозировки при педиатрични пациенти с тегло под 17 kg.

Деца под 2 години

Данните за ефикасност и безопасност на ламотрижин при комбинирана терапия на парциални припадъци при деца на възраст от 1 месец до 2 години са ограничени (вж. точка 4.4). Липсват данни при деца на възраст под 1 месец. Следователно употребата на Lamictal при деца на възраст под 2 години не се препоръчва. Ако въпреки това, основавайки се на клиничната необходимост се вземе решение за лечение, вижте точки 4.4, 5.1 и 5.2.

Биполярно разстройство

В таблиците по-долу са представени препоръчаните схеми на повишаване на дозата и поддържащите дози за пациенти на възраст 18 и повече години. Преходната схема включва постепенно повишаване на дозата на ламотрижин до поддържаща стабилизираща доза за период от шест седмици (Таблица 3), след което приемът на други психотропни лекарствени продукти и/или АЕЛ може да бъде преустановен, ако е клинично показано (Таблица 4). Корекциите на дозата след добавяне на други психотропни лекарствени продукти и/или АЕЛ също са представени по-долу (Таблица 5). Поради риск от развитие на обрив не трябва да бъде превишавана началната доза и трябва да се спазват препоръките за повишаване на дозата (вж. точка 4.4).



Таблица 3: Възрастни пациенти на 18 и повече години - препоръчвана схема за повишаване на дозата до поддържаща стабилизираща обща дневна доза при лечение на биполарно разстройство

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Седмица 5	Таргетна стабилизираща доза (Седмица 6)*
Монотерапия с ламотрижин ИЛИ комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на дозиране трябва да се използва с други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значимо глюкуронирането на ламотрижин	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно или в два приема)	100 mg/ден (веднъж дневно или в два приема)	200 mg/ден – обичайна таргетна доза за оптимален отговор (веднъж дневно или в два приема) В клинични изпитвания са прилагани дози в интервала 100 - 400 mg/ден
Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5):				
Тази схема на лечение трябва да бъде използвана с валпроат независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	12,5 mg/ден (приемани като 25 mg през ден)	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно или в два приема дневно)	100 mg/ден - обичайна таргетна доза за оптимален отговор (веднъж дневно или в два приема) В зависимост от клиничния отговор може да се приложи максимална доза от 200 mg/ден
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на лечение трябва да бъде прилагана без валпроат, но с: фенитоин карбамазепин фенобарбитон примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	50 mg/ден (веднъж дневно)	100 mg/ден (разделени в два приема)	200 mg/ден (разделени в два приема)	300 mg/ден през седмица 6, при нужда повишаване до обичайната таргетна доза от 400 mg/ден през седмица 7 за постигане на оптимален отговор (разделени в два приема)
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.				

* Таргетната стабилизираща доза варира според клиничния отговор



Таблица 4: Възрастни пациенти на 18 и повече години - поддържаща стабилизираща обща дневна доза след преустановяване на лечението със съпътстващи лекарствени продукти при лечение на биполарно разстройство

След достигането на таргетната дневна поддържаща стабилизираща доза приемът на другите лекарствени продукти може да бъде преустановен както е посочено по-долу.

Схема на лечение	Настояща стабилизираща доза на ламотрижин (преди преустановяване на приема)	Седмица 1 (започваща с преустановяване на приема)	Седмица 2	От седмица 3 нататък*
Спиране на приема на валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:				
След спиране на приема на валпроат, стабилизиращата доза се удвоява, като не се превишава нарастването от повече от 100 mg/седмица	100 mg/ден	200 mg/ден	Поддържане на тази доза (200 mg/ден) (разделена в два приема)	
	200 mg/ден	300 mg/ден	400 mg/ден	Поддържане на тази доза (400 mg/ден)
Спиране на приема на индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5) в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:				
Тази схема на дозиране трябва да се използва при спиране приема на: фенитоин карбамазепин фенобарбитон примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	400 mg/ден	400 mg/ден	300 mg/ден	200 mg/ден
	300 mg/ден	300 mg/ден	225 mg/ден	150 mg/ден
	200 mg/ден	200 mg/ден	150 mg/ден	100 mg/ден
Спиране на приема на лекарствени продукти, които НЕ инхибират или НЕ индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на дозиране трябва да се използва при спиране на приема на други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин	Поддържане на таргетната доза, достигната при повишаване на дозата (200 mg/ден; разделена в два приема) (дозов диапазон 100 - 400 mg/ден)			
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.				

* При необходимост дозата може да се повиши до 400 mg/ден



Таблица 5: Възрастни пациенти на 18 и повече години – адаптиране на дневната дозировка на ламотрижин след добавяне на други лекарствени продукти при лечението на биполярно разстройство

Няма клиничен опит в адаптирането на дневната доза на ламотрижин след добавяне на други лекарствени продукти. Обаче на основата на изпитвания за взаимодействия с други лекарствени продукти могат бъдат направени следните препоръки:

Схема на лечение	Настояща стабилизираща доза ламотрижин (преди добавянето)	Седмица 1 (започваща с добавянето)	Седмица 2	От седмица 3 нататък
Добавяне на валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:				
Тази схема на дозиране трябва да се използва при добавяне на валпроат, независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	200 mg/ден	100 mg/ ден	Да се поддържа тази доза (100 mg/ден)	
	300 mg/ ден	150 mg/ ден	Да се поддържа тази доза (150 mg/ден)	
	400 mg/ ден	200 mg/ ден	Да се поддържа тази доза (200 mg/ден)	
Добавяне на индуктори на глюкуронирането на ламотрижин при пациенти, които НЕ приемат валпроат (вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:				
Тази схема на дозиране трябва да се използва без валпроат при добавяне на някой от следните лекарствени продукти: фенитоин карбамазепин фенобарбитон примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	200 mg/ден	200 mg/ ден	300 mg/ ден	400 mg/ ден
	150 mg/ ден	150 mg/ ден	225 mg/ ден	300 mg/ ден
	100 mg/ ден	100 mg/ ден	150 mg/ ден	200 mg/ ден
Добавяне на лекарствени продукти, които НЕ инхибират или НЕ индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на дозиране трябва да се използва при добавяне на други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин	Да се поддържа таргетната доза, достигната при повишаването на дозата (200 mg/ден; дозов диапазон 100-400 mg/ден)			
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.				

Спиране на лечението с Lamictal при пациенти с биполярно разстройство

По време на клиничните изпитвания не е наблюдавано увеличение на честотата, тежестта или вида на нежеланите реакции след внезапно спиране на ламотрижин спрямо плацебо.

Следователно пациентите могат да прекъснат лечението с ламотрижин без постепенно намаляване на дозата.



Деца и юноши под 18 години

Lamictal не е показан за приложение при деца под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.4).

Общи препоръки за дозиране на Lamictal при специални групи пациенти

Жени, приемащи хормонални контрацептиви

Приемът на комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) повишава клирънса на ламотрижин приблизително два пъти, което предизвиква понижени нива на ламотрижин. След титриране могат да са необходими по-високи поддържащи дози на ламотрижин (до двукратно по-високи) за постигане на максимален терапевтичен отговор. През седмицата без прием на контрацептив е наблюдавано двукратно повишаване на нивата на ламотрижин. Не могат да бъдат изключени дозозависими нежелани реакции. Ето защо трябва да се предпочита приложението на контрацептиви без „седмица без хапче“ като лечение от първа линия (например продължителни хормонални контрацептиви или нехормонални методи; вж. точки 4.4 и 4.5).

Започване на прием на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотрижин и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на ламотрижин

Поддържащата доза на ламотрижин в повечето случаи трябва да бъде увеличена до два пъти (вж. точки 4.4 и 4.5). Препоръчително е от началото на хормоналната терапия дозата на ламотрижин да бъде повишавана с 50 до 100 mg/ден всяка седмица, съобразно индивидуалния клиничен отговор. Повишаванията на дозата не трябва да надвишават тази степен, освен ако клиничният отговор не подкрепя по-големи повишавания.

Може да се обсъди измерване на серумните концентрации на ламотрижин преди и след началото на приема на хормоналните контрацептиви за потвърждаване, че се поддържа изходната концентрация на ламотрижин. При необходимост дозата може да бъде адаптирана. При жени, приемащи хормонални контрацептиви, които включват една седмица неактивно лечение ("седмица без хапче"), трябва да бъде проследявано серумното ниво на ламотрижин през седмица 3 на активното лечение, т.е. в дните от 15 до 21 от цикъла на приемане на таблетките. Затова внимателно трябва да се обмисли употребата на контрацепция без седмица без хапче като лечение от първа линия (например продължителна хормонална контрацепция или нехормонални методи; вж. точки 4.4 и 4.5).

Спиране на приема на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотрижин и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на ламотрижин

В повечето случаи е необходимо поддържащата доза на ламотрижин да бъде намалена с до 50% (вж. точки 4.4 и 4.5). Препоръчва се постепенно намаляване на дневната доза на ламотрижин с 50-100 mg всяка седмица (в степен, ненадхвърляща 25% от общата дневна доза за седмица) за период от 3 седмици, освен ако клиничният отговор не налага различно поведение. Може да се обсъди измерване на серумните концентрации на ламотрижин преди и след спиране на хормоналните контрацептиви за потвърждаване, че се поддържа изходната концентрация на ламотрижин. При жени, които желаят да спрат приема на хормонален контрацептив, което включва една седмица на неактивно лечение ("седмица без хапче"), проследяването на серумното ниво на ламотрижин трябва да се провежда през седмица 3 от активното лечение, т.е. от ден 15 до ден 21 от цикъла на приемане на таблетките. През първата седмица след трайното спиране на приема на контрацептива не трябва да бъдат вземани проби за оценка на нивата на ламотрижин.



Започване на терапия с ламотрижин при пациентки, които вече приемат хормонални контрацептиви

Повишаването на дозата трябва да следва нормалните препоръчани дози, описани в таблиците.

Започване и спиране на приема на хормонални контрацептиви при пациентки, които вече приемат поддържащи дози ламотрижин и ПРИЕМАТ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин

Може да не се наложат корекции на препоръчаната поддържаща доза ламотрижин.

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Не са необходими корекции в препоръчаните схеми на лечение. Фармакокинетиката на ламотрижин при тази възрастова група не се различава значително от тази при пациентите в по-млада възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Lamictal трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност началните дози ламотрижин трябва да са според съпътстващия прием на лекарствени продукти от пациента. При пациентите със значително бъбречно увреждане може да са ефикасни намалени поддържащи дози (виж точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Началната, поддържащата и дозата при повишаване трябва да се редуцират приблизително с 50 % при пациенти със среднотежко (Child-Pugh степен B) чернодробно увреждане и със 75 % при тежко (Child-Pugh степен C) чернодробно увреждане. Дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се определят в зависимост от клиничния отговор (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

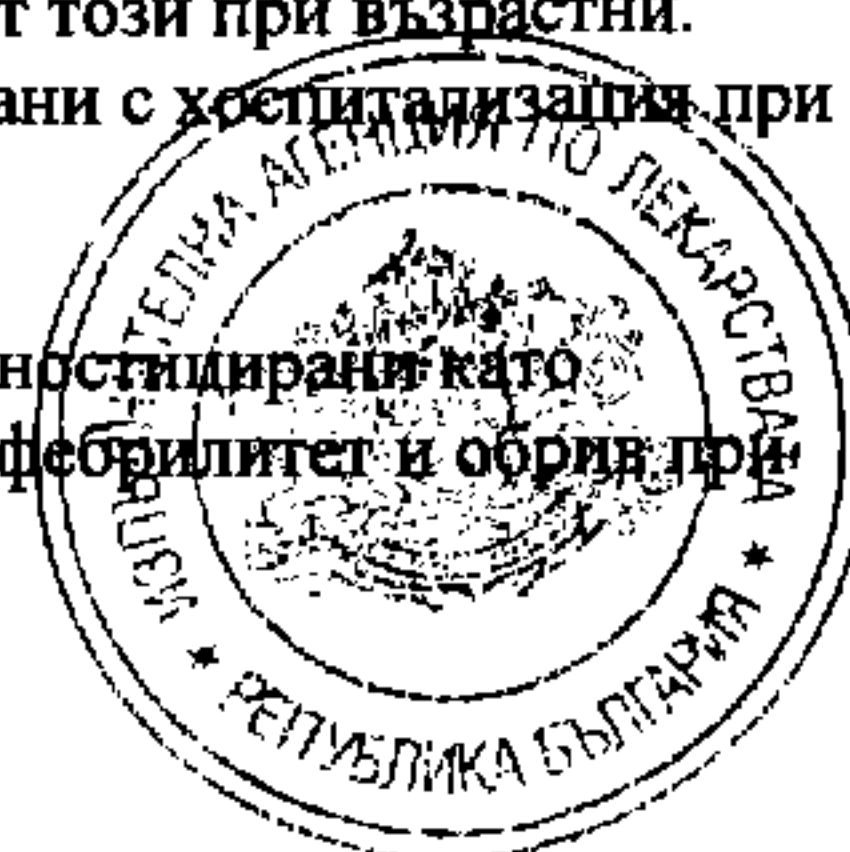
Кожен обрив

Съобщавани са нежелани реакции от страна на кожата, които се проявяват през първите осем седмици от началото на терапията с ламотрижин. Повечето от обривите са леко проявени и показват склонност към самоограничаване, обаче са описвани и тежко проявени обриви, изискващи болнично лечение и прекратяване прилагането на ламотрижин. Те могат да бъдат потенциално животозастрашаващи обриви като синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8).

При възрастни пациенти, включени в изпитвания, използващи ламотрижин в препоръчаните дози, честотата на тежките кожни обриви е приблизително 1 случай на 500 пациенти с епилепсия. Приблизително половината от тези случаи са били докладвани като синдром на Stevens-Johnson (1:1 000). В клинични изпитвания при пациенти с биполарно разстройство броят на наблюдаваните случаи с тежък обрив е приблизително 1 на 1 000.

Рискът от развитие на тежки кожни обриви при децата е по-висок от този при възрастни. Данните от изпитванията показват, че честотата на обривите, свързани с хоспитализация при деца с епилепсия е от 1:300 до 1:100.

Началните прояви на обрив при деца могат да бъдат погрешно диагностицирани като инфекция. През първите осем седмици от лечението при прояви на фебрилитет и обрив при



деца трябва да се има предвид възможността от развитие на нежелана реакция, свързана с лечението с ламотрижин.

В допълнение рискът за развитие на обриви зависи от:

- прием на високи начални дози ламотрижин и превишаване на препоръчаната доза за повишаване (вж. точка 4.2).
- едновременно прилагане с валпроат (вж. точка 4.2).

По време на лечението на пациенти с анамнеза за кожен обрив или алергия към други АЕЛ се изисква специално внимание, тъй като установената честота на незначително изразен обрив след лечение с ламотрижин е около три пъти по-висока при такива пациенти в сравнение с тези без подобна анамнеза.

При развитие на обрив при всички пациенти (възрастни и деца), е необходим преглед на пациента и незабавно спиране приложението на Lamictal, освен ако със сигурност е установено, че обривът не е свързан с приема на лекарството. Препоръчва се лечението с Lamictal да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишно лечение с ламотрижин, освен ако потенциалната полза несъмнено надвишава риска.

Обривът е съобщаван и като част от синдрома на свръхчувствителност, който включва различни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб (вж. точка 4.8). Тежестта на клиничните прояви на този синдром е различна при отделните пациенти, като в редки случаи може да доведе до развитие на дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност (например повишена температура, лимфаденопатия) могат да се проявят без поява на обрив. При установяване на подобни признаци и симптоми е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приложението на Lamictal при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

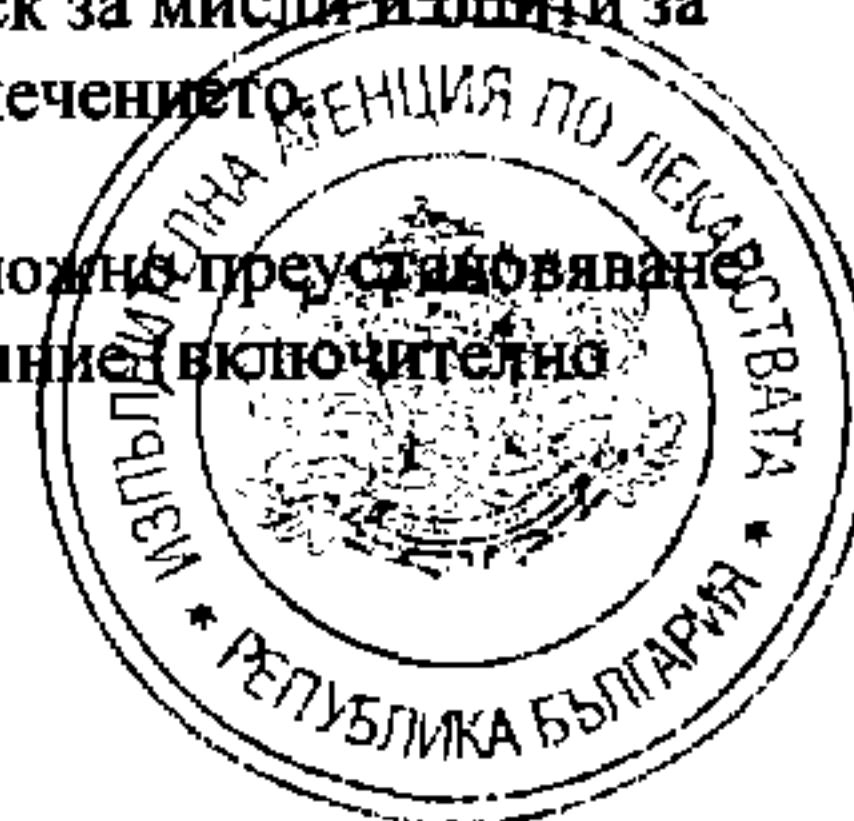
Влошаване на клиничното състояние и суициден риск

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при ламотрижин.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

При пациентите с биполарно разстройство може да настъпят влошаване на депресивните симптоми и/или поява на суицидност независимо дали приемат или не приемат лекарства за лечение на биполарно разстройство, включително Lamictal. Затова пациентите, приемащи Lamictal за биполарно разстройство трябва да бъдат внимателно проследявани за влошаване на състоянието (включително поява на нови симптоми) и за суицидност, особено в началото на курса на лечение или при промени на дозата. Някои пациенти, като например такива с анамнеза за суицидно поведение или мисли, възрастни в млада възраст или пациенти със силно изразени суицидни идеи преди началото на лечението, изглежда са с по-висок риск за мисли и опити за самоубийство и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението.

Трябва да се обмисли промяна на схемата за лечение, включително възможно преустановяване приема на лекарството, при пациенти с влошаване на клиничното състояние включително



поява на нови симптоми) и/или поява на суицидни мисли/поведение, особено ако симптомите са тежки, внезапно появяващи се или не са част от настоящите симптоми на пациента.

Хормонални контрацептиви

Ефекти на хормоналните контрацептиви върху ефикасността на ламотрижин

Установено е, че комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) повишава клирънса на ламотрижин приблизително два пъти, което води до намаляване на нивата на ламотрижин (вж. точка 4.5). Понижаването на нивата на ламотрижин е свързано със загуба на контрол върху припадъците. За постигане на максимален терапевтичен отговор в повечето случаи може да е необходимо чрез титриране да се достигнат по-високи поддържащи дози на ламотрижин (приблизително два пъти по-високи). При преустановяването на приема на хормоналните контрацептиви, клирънса на ламотрижин може да намалее наполовина. Повишаването на концентрациите на ламотрижин може да бъде свързано с дозозависими нежелани събития. По тази причина състоянието на пациентите трябва да бъде проследявано.

При жени, които не приемат индуктор на глюкуронирането на ламотрижин и са на хормонален контрацептив, чиято схема включва една седмица на неактивно лечение (седмица без прием на контрацептива), е установено постепенно временно покачване на нивата на ламотрижин по време на седмицата без прием на контрацептива (вж. точка 4.2). Вариациите в нивата на ламотрижин от този порядък могат да бъдат свързани с нежелани реакции. Затова трябва да се обмисли употребата на контрацепция без седмица без прием на контрацептива като лечение от първа линия (например продължителна хормонална контрацепция или нехормонални методи).

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с други перорални контрацептиви или хормонални заместителни терапии и ламотрижин, въпреки че е възможно те да повлияят фармакокинетичните параметри на ламотрижин по подобен начин.

Ефекти на ламотрижин върху ефикасността на хормоналните контрацептиви

Резултатите от проучване за взаимодействия при 16 здрави доброволки показват, че при едновременен прием на ламотрижин и хормонален контрацептив (комбинация етинилестрадиол/левоноргестрел) е налице умерено увеличение на клирънса на левоноргестрел и промени в серумните фоликулстимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH) (вж. точка

4.5). Не е изяснено влиянието на тези промени върху овариалната овулаторна активност. Не може обаче да бъде изключена възможността при някои пациенти, приемащи ламотрижин заедно с хормонални контрацептиви, тези промени да предизвикат намаляване на контрацептивната ефикасност. Затова тези пациентки трябва да бъдат инструктирани да съобщават за промени в менструалния си цикъл, напр. интерменструално кървене.

Дихидрофолат редуктаза

Ламотрижин има слаб инхибиторен ефект върху редуктазата на дихидрофолиевата киселина. По тази причина при продължително лечение може да повлияе фолатния метаболизъм (вж. точка 4.6). Въпреки това, при продължително лечение с ламотрижин при хора не се установяват значителни промени в хемоглобиновата концентрация, средния обем на еритроцитите и серумните или еритроцитни концентрации на фолат за период до една година. Не се установява промяна и в концентрациите на фолат в еритроцитите за период до 5 години.

Бъбречна недостатъчност

При изследвания на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност при приложение на еднократна доза ламотрижин не се установяват значими промени в плазмените концентрации на ламотрижин. Въпреки това, може да бъде очаквано натрупване на глюкурониран метаболит на продукта. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност.



Пациенти, лекувани с други продукти, съдържащи ламотрижин

Lamictal не трябва да се прилага без консултация с лекар при пациенти, лекувани понастоящем с други продукти, съдържащи ламотрижин.

25, 50, и 100 mg таблетки:

Помощни вещества в Lamictal таблетки

Таблетките Lamictal съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Развитие на децата

Няма данни за ефекта на ламотрижин върху растежа, половото съзряване и когнитивното, емоционалното и поведенческото развитие на децата.

Предпазни мерки при епилепсия

Както при други АЕЛ, внезапното спиране на приема на Lamictal може да доведе до нова поява на припадъци. Дозата на Lamictal трябва да бъде намалявана постепенно за период от две седмици, освен при съображения за безопасност (напр. обрив), изискващи рязко прекратяване на лечението.

Според данни от литературата при пациенти с тежки конвулсивни форми на епилепсия, включително status epilepticus, може да се развие рабдомиолиза, мултиорганна дисфункция и дисеминирана вътресъдова коагулация, в някои случаи с летален изход. Описвани са подобни случаи, свързани с приложението на ламотрижин.

Може да се наблюдава клинично значимо влошаване в честотата на припадъците вместо подобрение. При пациенти с повече от един тип припадъци, установената полза от контрола на един тип припадък трябва да бъде преценена срещу каквото и да е наблюдавано влошаване при другите типове припадъци.

Миоклоничните припадъци може да бъдат влошени от ламотрижин.

Налице е предположение от наличните данни, че отговорите при комбинацията с ензимни индуктори са по-слаби в сравнение с комбинацията с антиепилептични агенти, които не индуцират ензими. Причината не е изяснена.

При деца, които приемат ламотрижин за лечение на типични абсанси, е възможно ефикасността да не се поддържа при всички пациенти.

Предпазни мерки при биполярно разстройство

Деца и юноши под 18 години

Лечението с антидепресанти е свързано с повишен риск от суицидни мисли и поведение при деца и юноши с голям депресивен епизод и други психиатрични разстройства.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изпитвания, свързани с лекарствени и други взаимодействия, са провеждани само при възрастни пациенти.



Установено е, че УДФ-глюкуронил трансферазите са ензимите, отговорни за метаболизма на ламотрижин. Няма данни за клинично значими индукция или инхибиране на чернодробната оксидираща лекарство-метаболизираща ензимна система, причинени от ламотрижин и са малко вероятни взаимодействия между ламотрижин и лекарствените продукти, които се метаболизират от цитохром Р450 ензимите. Ламотрижин може да индуцира своя собствен метаболизъм, като този ефект е умерено проявен и няма клинично значими последствия.

Таблица 6: Ефекти на други лекарствени продукти върху глюкуронирането на ламотрижин

Лекарствени продукти, които значително инхибират глюкуронирането на ламотрижин	Лекарствени продукти, които значително индуцират глюкуронирането на ламотрижин	Лекарствени продукти, които незначително инхибират или индуцират глюкуронирането на ламотрижин
Валпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитон	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир/ритонавир	Топирамат
	Комбинацията етинилестрадиол/ левоноргестрел*	Зонизамид
		Литий
		Бупропион
		Оланзапин

* Не са проучвани други перорални контрацептиви и лекарства за хормонзаместителна терапия, въпреки че е възможно те да повлияват фармакокинетичните параметри на ламотрижин по сходен начин (виж точки 4.2 и 4.4).

Взаимодействия с антиепилептични лекарства

Валпроат, който инхибира глюкуронирането на ламотрижин, забавя метаболизма на ламотрижин и удължава средния полуживот на ламотрижин приблизително два пъти. При пациенти, подложени на съпътстваща терапия с валпроат, трябва да бъде прилаган подходящ лечебен план (вж. точка 4.2).

Определени АЕЛ (като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон и примидон), които активират чернодробната лекарство-метаболизираща ензимна система, индуцират глюкуронирането на ламотрижин и ускоряват метаболизма му. При пациенти, получаващи съпътстваща терапия с фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон или примидон трябва да бъде прилагана подходяща терапевтична схема (вж. точка 4.2).

При включване на карбамазепин в хода на лечение с ламотрижин се описва развитие на симптоми от страна на централната нервна система, включително замаяност, атаксия, двойно виждане, замъглено зрение и гадене. Тези прояви обикновено изчезват при намаляване на дозата на карбамазепин. Подобни ефекти са наблюдавани по време на изпитване с ламотрижин и окскарбазепин при здрави възрастни доброволци, но не е проучвано намаляване на дозата.

В литературата има съобщения за понижени нива на ламотрижин при прием на ламотрижин в комбинация с окскарбазепин. Обаче, в проспективно проучване при възрастни здрави доброволци при прием на дози от 200 mg ламотрижин и 1 200 mg окскарбазепин, е установено, че окскарбазепин не променя метаболизма на ламотрижин и ламотрижин не променя



метаболизма на окскарбазепин. Затова при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с окскарбазепин, трябва да се използва схема на лечение за комбинирана терапия с ламотрижин без валпроат и без индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.2).

При проучване със здрави доброволци, едновременното приложение на фелбамат (1 200 mg два пъти дневно) с ламотрижин (100 mg два пъти дневно за 10 дни) не е довело до клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ламотрижин.

На основата на ретроспективен анализ на плазмените нива при пациенти, приемали ламотрижин с и без габапентин, изглежда че габапентин не променя клирънса на ламотрижин.

Потенциалните взаимодействия между леветирацетам и ламотрижин са изследвани чрез оценка на серумните концентрации на двете лекарства по време на плацебо-контролирани клинични изпитвания. Тези данни показват, че ламотрижин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам и че леветирацетам не повлиява фармакокинетиката на ламотрижин.

Най-ниските плазмени концентрации на ламотрижин в стационарно състояние не се повлияват от съпътстващия прием на прегабалин (200 mg, 3 пъти на ден). Не са установени фармакокинетични взаимодействия между ламотрижин и прегабалин.

Топирамат не предизвиква промяна в плазмените концентрации на ламотрижин. Приложението на ламотрижин води до 15% повишаване на концентрациите на топирамат.

В едно изпитване при пациенти с епилепсия, едновременният прием на зонизамид (200 до 400 mg/ден) с ламотрижин (150 до 500 mg/ден) за 35 дни не е довел до значими ефекти върху фармакокинетиката на ламотрижин.

Въпреки че са съобщавани промени в плазмените концентрации на други АЕЛ, в контролираните изпитвания не е установено ламотрижин да повлиява плазмените концентрации на едновременно прилаганите АЕЛ. Данните от *in vitro* изпитвания показват, че ламотрижин не измества други АЕЛ от местата на свързването им с плазмените протеини.

Взаимодействие с други психоактивни агенти

Фармакокинетичните свойства на литий след прием на 2 g безводен литиев глюконат, приеман два пъти дневно за шест дни от 20 здрави лица, не се променят при едновременното му прилагане със 100 mg/дневно ламотрижин.

Многократните перорални дози бупропион не оказват статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на еднократна доза ламотрижин при 12 лица, като е наблюдавано само леко увеличение на AUC на ламотрижин глюкуронид.

При едно изпитване със здрави възрастни доброволци приемът на 15 mg оланзапин понижава AUC и C_{max} на ламотрижин съответно средно с 24% и 20%. Не се очаква повлияване от такава величина да има клинично значение. Установено е, че прием на 200 mg ламотрижин не повлиява фармакокинетиката на оланзапин.

Многократните перорални дози ламотрижин от 400 mg дневно не оказват значим клиничен ефект върху фармакокинетиката на еднократна доза от 2 mg рисперидон при 14 здрави възрастни доброволци. След едновременен прием на рисперидон 2 mg с ламотрижин, 12 от 14 доброволци съобщават за сънливост, в сравнение с 1 от 20 при самостоятелен прием на рисперидон, и нито един при самостоятелния прием на ламотрижин.



Резултати от опити *in vitro* показват, че образуването на основния метаболит на ламотрижин, 2-N-глюкуронид, се инхибира минимално от съвместна инкубация с амитриптилин, бупропион, клоназепам, халоперидол или лоразепам. Резултатите от тези опити предполагат и че метаболизмът на ламотрижин е малко вероятно да бъде инхибиран от клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон. Освен това, изследване на метаболизма на буфуралол в препарати от микросоми от човешки черен дроб предполагат, че ламотрижин не намалява клирънса на лекарствени продукти, които се елиминират предимно чрез CYP2D6.

Взаимодействия с хормонални контрацептиви

Ефект на хормоналните контрацептиви върху фармакокинетиката на ламотрижин

При клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, прием на комбиниран перорален контрацептив 30 µg етинилестрадиол/150 µg левоноргестрел е довел до приблизително двукратно повишаване на клирънса на ламотрижин след перорално приложение, имащо за резултат намаляване средно с 52 % и 39 % съответно на AUC и C_{max} на ламотрижин. Серумните концентрации на ламотрижин са се повишили през седмицата на неактивно лечение (включително през „седмицата без контрацептив“), като концентрациите преди дозите в края на седмицата на неактивно лечение са били средно около два пъти по-високи в сравнение с периода на едновременно прилагане на лекарствата (вж. точка 4.4). Не е необходимо адаптиране съгласно препоръчаните указания за повишаване на дозата на ламотрижин на основата единствено на употребата на хормонални контрацептиви, но поддържащата доза на ламотрижин в повечето случаи трябва да бъде повишена или понижена при започване или спиране приема на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.2).

Ефект на ламотрижин върху фармакокинетиката на хормоналните контрацептиви

При клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, приемът на стационарна доза от 300 mg ламотрижин не е оказал ефект върху фармакокинетиката на етинилестрадиоловата съставка на комбинираната перорална контрацептивна таблетка. Установено е умерено увеличение на пероралния клирънс на съставката левоноргестрел, водещо до намаляване средно с 19% и 12% съответно на AUC и C_{max} на левоноргестрел. Измерването на серумните FSH, LH и естрадиол по време на изпитването показва намаляване на супресията на овариалната хормонална дейност при някои жени, въпреки че измерването на серумния прогестерон показва, че няма хормонални данни за овулация при никоя от шестнадесетте жени. Не е изяснено въздействието на умереното повишаване на клирънса на левоноргестрел и промените в серумния FSH и LH върху овулаторната дейност на яйчника (вж. точка 4.4). Не са проучвани ефектите на ламотрижин в дневни дози различни от 300 mg, както и не са провеждани изпитвания с други хормонални лекарствени продукти.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

В изпитване с участието на 10 мъже доброволци е установено, че рифампицин повишава клирънса и намалява времето на полуживот на ламотрижин поради индукция на чернодробните ензими, отговорни за глюкуронирането. При пациенти, лекувани едновременно с рифампицин, трябва да се използва подходяща схема на лечение (вж. точка 4.2).

В изпитване при здрави доброволци лопинавир/ритонавир предизвикват приблизително двукратно понижаване на плазмените концентрации на ламотрижин, вероятно чрез индуциране на глюкуронирането. При пациенти, приемащи едновременно лечение с лопинавир/ритонавир трябва да бъде използван подходящ терапевтичен режим (вж. точка 4.2).



4.6 Бременност и кърмене

Риск, свързан с антиепилептичните лекарства като цяло

Лечението на жените с детероден потенциал трябва да бъде под контрола на специалист. Необходимостта от лечение с АЕЛ трябва да бъде преразгледана, в случай че жената планира да забременее. При жените, лекувани за епилепсия, внезапното спиране на лечението с АЕЛ трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до поява на припадъци със сериозни последици върху жената и нероденото дете.

Рискът от вродени малформации в поколението на майки, лекувани с АЕЛ, нараства от 2 до 3 пъти в сравнение с очакваната честота от около 3 % в общата популация. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с няколко АЕЛ е свързано с повишен риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, която по възможност трябва да бъде предпочитана.

Риск, свързан с ламотрижин

Бременност

Епидемиологични изпитвания, включващи общо около 2 000 жени, приемали ламотрижин като монотерапия по време на бременност, не могат да изключат повишен риск от вродени малформации. Един регистър докладва нарастване на честотата на заешка устна и вълча паст. Други данни не потвърждават това твърдение. Проучванията при животни са показали токсичност върху развитието (вж. точка 5.3).

Ако е наложително лечение с Lamictal по време на бременност, препоръчва се приложението на най-малката възможна терапевтична доза.

Ламотрижин има слаб инхибиторен ефект върху редуктазата на дихидрофолиевата киселина, поради което може теоретично да повиши риска от ембриофетално увреждане чрез понижаване нивата на фолиева киселина (вж. точка 4.4). Препоръчителен е прием на фолиева киселина при планиране на бременност и в ранните периоди на бременността.

Физиологичните промени, настъпващи по време на бременност, могат да повлияят нивата на ламотрижин и/или терапевтичния ефект. Има съобщения за понижаване на плазмените нива на ламотрижин по време на бременност с потенциален риск от загуба на контрол върху припадъците. След раждането нивата на ламотрижин могат бързо да се повишат с риск от дозосвързани нежелани реакции. Поради това серумните концентрации на ламотрижин трябва да бъдат проследявани преди, по време на и след бременността, както и за кратко след раждането. При необходимост дозата трябва да бъде адаптирана, за да се поддържа серумната концентрация на ламотрижин на нивото от преди бременността, или да бъде адаптирана според клиничния отговор. Освен това след раждането трябва да се следи за проява на дозосвързани нежелани реакции.

Кърмене

Данните показват, че ламотрижин преминава в кърмата. При някои кърмачета серумните концентрации на ламотрижин достигат нива, при които е възможна появата на фармакологични ефекти.

Потенциалните ползи от кърменето трябва да бъдат преценени срещу потенциалния риск от нежелани ефекти за детето. Ако жената реши да кърми, докато е на лечение с ламотрижин, кърмачето трябва да бъде проследявано за поява на нежелани реакции.



Фертилитет

Изследванията при животни не показват неблагоприятно повлияване на фертилитета от ламотрижин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като съществуват индивидуални разлики в повлияването от лечението с АЕЛ, на пациентите, приемащи Lamictal за лечение на епилепсия, се препоръчва да се консултират с лекуващия лекар относно специфични въпроси, свързани с шофирането и епилепсията.

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При две изпитвания с доброволци е установено, че ефектът на ламотрижин върху фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективните седативни ефекти не се различава в сравнение с плацебо. При клинични изпитвания с ламотрижин са докладвани нежелани реакции от неврологичен характер като замайване и двойно виждане. Поради тази причина преди да шофират или да работят с машини пациентите трябва първо да установят как им влияе лечението с Lamictal.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са разделени на специфични за епилепсията и за биполярното разстройство групи според наличните данни. Въпреки това, при определяне на цялостния профил на безопасност на ламотрижин, трябва да се имат предвид и двете групи.

Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Епилепсия

Нарушения на кръвта и лимфната система

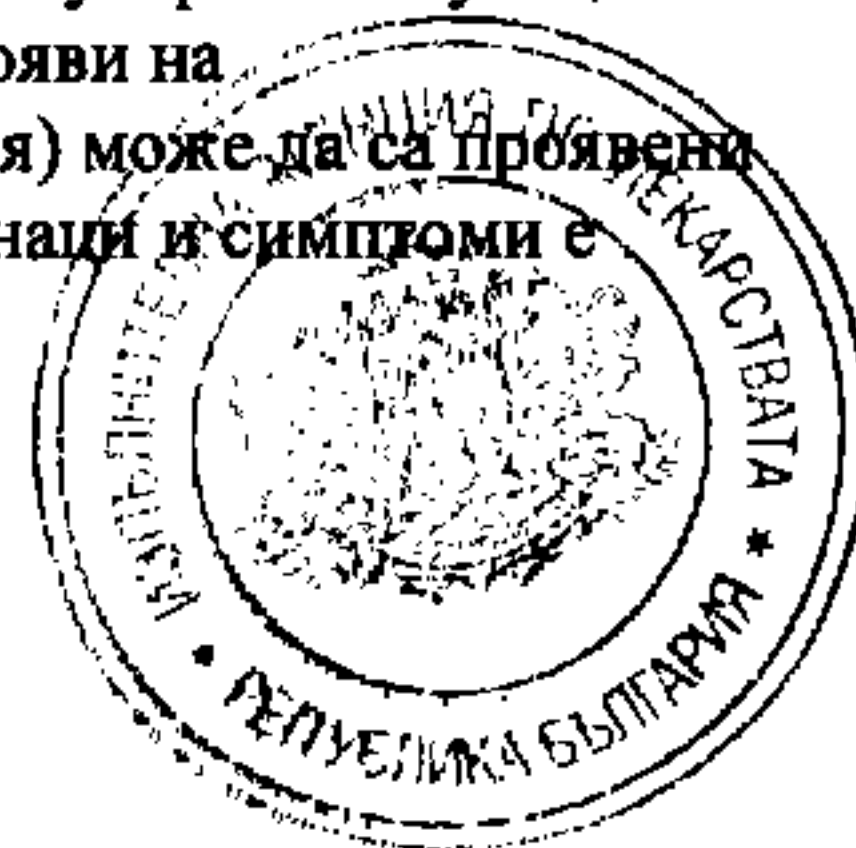
Много редки: хематологични отклонения включително неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза.

Хематологичните отклонения могат да бъдат или да не бъдат свързани със синдрома на свръхчувствителност (вж. Нарушения на имунната система**).

Нарушения на имунната система

Много редки: синдром на свръхчувствителност** (включително симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб, дисеминирана интраваскуларна коагулация, мултиорганна недостатъчност).

**Като част от синдрома на свръхчувствителност е съобщаван обрив, свързан с различни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето и промени в кръвната картина и функциите на черния дроб. Проявите на този синдром са с различна клинична тежест, като рядко могат да доведат до дисеминирана интраваскуларна коагулация и мултиорганна недостатъчност. Трябва да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност (например повишена температура, лимфаденопатия) може да са проявени и без доловимо развитие на обрив. При установяване на описаните признаци и симптоми е



необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приема на Lamictal при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

Психични нарушения

Чести: агресия, раздразнителност.
Много редки: объркване, халюцинации, тикове.

Нарушения на нервната система

По време на клинични изпитвания, при които ламотрижин е прилаган като монотерапия:

Много чести: главоболие.
Чести: сънливост, безсъние, замайване, тремор.
Нечести: атаксия
Редки: нистагъм

От други данни от клиничния опит с ламотрижин:

Много чести: сънливост, атаксия, замайване, главоболие.
Чести: нистагъм, тремор, безсъние.
Много редки: възбуда, нестабилност, двигателни нарушения, влошаване състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон, екстрапирамидни симптоми, хореоатетоза, увеличена честота на припадъците.

Установено е, че приложението на ламотрижин може да влоши състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон. Има отделни съобщения за поява на екстрапирамидни симптоми и хореоатетоза при пациенти без това съпътстващо заболяване.

Нарушения на очите

По време на клинични изпитвания, при които ламотрижин е прилаган като монотерапия:

Нечести: диплопия, замъглено зрение.

От други данни от клиничния опит с ламотрижин:

Много чести: диплопия, замъглено зрение.
Редки: конюнктивит.

Стомашно-чревни нарушения

По време на клинични изпитвания, при които ламотрижин е прилаган като монотерапия:

Чести: гадене, повръщане, диария.

От други данни от клиничния опит с ламотрижин:

Много чести: гадене, повръщане.
Чести: диария.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: чернодробна недостатъчност, отклонения в чернодробните функции, повишени стойности на показателите на чернодробните функционални тестове.

Чернодробната дисфункция обикновено се проявява във връзка с реакциите на свръхчувствителност, но в отделни случаи е наблюдавана самостоятелно.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: кожен обрив.
Редки: синдром на Stevens–Johnson.



Много редки: токсична епидермална некролиза.

При проведените двойно-слепи допълнителни клинични изпитвания при възрастни, се установяват обриви при 10 % от пациентите, приемащи ламотрижин и при 5 % от пациентите, приемащи плацебо. Развитието на обриви води до спиране на приема на ламотрижин при 2 % от пациентите. Обривът, в повечето случаи макулопапулозен, се развива през първите осем седмици от началото на лечението, като преминава след спиране на приема на Lamictal (вж. точка 4.4).

Съобщавани са животозастрашаващи обриви, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell). В повечето случаи тези реакции преминават след спиране на приема на ламотрижин. Въпреки това, при някои пациенти се развиват необратими цикатрикси, също така има редки случаи на летален изход (вж. точка 4.4).

Общият риск за поява на обрив показва силна взаимовръзка с:

- прием на високи начални дози ламотрижин и превишаване на препоръчаната доза за повишаване на ламотрижин (вж. точка 4.2)
- едновременно прилагане на валпроат (вж. точка 4.2).

Има съобщения за поява на обрив като част от синдром на свръхчувствителност, свързан с разнообразни системни симптоми (вж. Нарушения на имунната система**).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: наподобяващи лупус реакции.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: уморяемост.

Биполярно разстройство

При определяне на цялостния профил на безопасност на ламотрижин посочените по-долу нежелани лекарствени реакции трябва да се разглеждат заедно с тези, които са наблюдавани при епилепсия.

Нарушения на нервната система

По време на клинични изпитвания при биполярно разстройство:

Много чести: главоболие.

Чести: възбуда, сънливост, замайване.

Стомашно-чревни нарушения

По време на клинични изпитвания при биполярно разстройство:

Чести: сухота в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

По време на клинични изпитвания при биполярно разстройство:

Много чести: кожен обрив.

Редки: синдром на Stevens–Johnson.

От всички изпитвания (контролирани и неконтролирани) с ламотрижин при биполярно разстройство кожни обриви са наблюдавани при 12 % от пациентите на ламотрижин. Докато при контролираните изпитвания при пациенти с биполярно разстройство кожни обриви са



наблюдавани при 8 % от пациентите, приемащи ламотрижин и при 6 % от пациентите, приемащи плацебо.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

По време на клинични изпитвания при биполярно разстройство:

Чести: артралгия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

По време на клинични изпитвания при биполярно разстройство:

Чести: болка, болка в гърба.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Съобщавани са случайни предозирания с дози 10 до 20 пъти по-големи от максималната терапевтична доза. В резултат на предозирването се установяват симптоми включително нистагъм, атаксия, промени в съзнанието и кома.

Лечение

При предозиране пациентът трябва да постъпи в болнично заведение и да бъде подложен на адекватно лечение. При необходимост трябва да бъде направено лечение насочено към намаляване на резорбцията (активен въглен, лаксативен или стомашен лаваж). Няма опит с хемодиализата в лечението на предозирването. При шест доброволци с бъбречна недостатъчност, 20% от ламотрижина са били отстранени от организма по време на 4-часовата хемодиализна сесия (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX09.

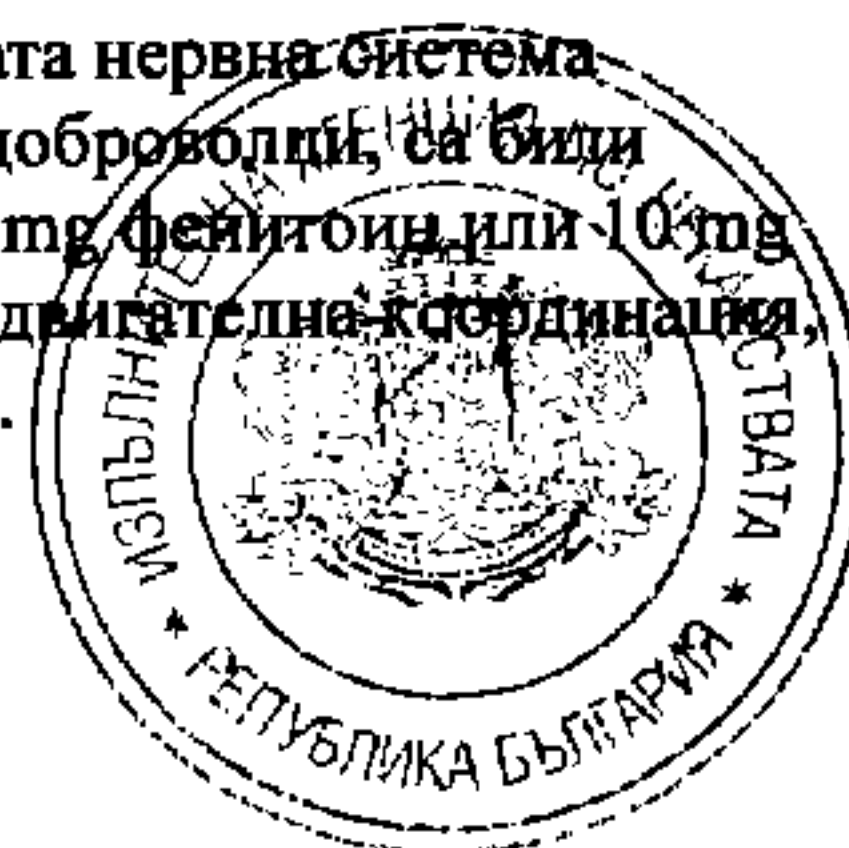
Механизъм на действие

Резултатите от фармакологичните проучвания показват, че ламотрижин е употреба- и волтаж-зависим блокер на волтаж-активираните натриевите канали. Той инхибира продължителното повтарящо се възбуждение на невроните и потиска освобождаването на глутамат (невротрансмитер, който има ключова роля в генерирането на епилептичните гърчове). Тези ефекти вероятно допринасят за свойствата на ламотрижин като антиконвулсант.

За разлика от това механизмите, по които ламотрижин оказва терапевтичен ефект при биполярно разстройство не са установени, въпреки че се отдава значение на повлияването на волтаж-активираните натриеви канали.

Фармакодинамични ефекти

При изследвания за оценка на ефекта на лекарствата върху централната нервна система установените ефекти от прилагане на 240 mg ламотрижин на здрави доброволци, са били подобни на тези за плацебо. От друга страна след прилагане на 1 000 mg фенитоин или 10 mg диазепам се установяват значително нарушаване на фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективни ефекти на седиране.



При друго изпитване след перорален прием на еднократна доза от 600 mg карбамазепин се установява значително влошаване на фината зрителна двигателна координация, движенията на очите и равновесието и повишаване на сърдечната честота. От друга страна след прилагане на ламотрижин в дози от 150 mg и 300 mg установените ефекти са подобни на тези при прием на плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност при деца на възраст от 1 до 24 месеца

Ефикасността и безопасността при комбинирана терапия на парциални припадъци при пациенти на възраст от 1 до 24 месеца са оценени в едно малко, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване до отпадане. Лечението е иницирано при 177 лица по схема за титриране на дозата, подобна на тази при деца на възраст от 2 до 12 години. Ламотрижин таблетки от 2 mg са най-малкото налично количество на активното вещество в една таблетка и затова стандартната схема на дозиране е адаптирана в някои случаи по време на етапа на титрирането (например чрез прилагане на една таблетка от 2 mg през ден, когато изчислената доза е по-малка от 2 mg). В края на 2-рата седмица от титрирането са измерени серумните нива и последващата доза е намалена или не е повишена, ако концентрацията надвишава 0,41 µg/ml, очакваната концентрация при възрастни по това време. При някои пациенти в края на втората седмица се е наложило намаляване на дозата с до 90%. Тридесет и осем респондери (>40% намаляване на честотата на припадъците) са рандомизирани на плацебо или да продължат на ламотрижин. Процентът на лицата, при които терапията е неуспешна е 84% (16/19 лица) при плацебо-рамото и 58% (11/19 лица) при рамото на ламотрижин. Разликата не е статистически значима: 26,3%, CI95%-2,6% > 50,2%, p=0,07.

Общо 256 лица на възраст от 1 до 24 месеца с експозиция на ламотрижин в дозов интервал от 1 до 15 mg/kg/ден за до 72 седмици. Профилът на безопасност на ламотрижин при деца на възраст от 1 месец до 2 години е подобен на този при по-големи деца, с изключение на това, че клинично значимо влошаване на припадъците (>=50%) е докладвано по-често при деца на възраст под 2 години (26%) в сравнение с по-големите деца (14%).

Клинична ефикасност и безопасност при синдрома на Lennox-Gastaut

Няма данни за монотерапия при припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Клинична ефикасност при превенция на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполарно разстройство:

Две изпитвания оценяват ефикасността при превенция на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполарно I разстройство.

Проучването SCAB2003 е мултицентрово, двойно-сляпо, двойно-заслепено, плацебо и литий-контролирано, рандомизирано, с фиксирана доза за оценка на дългосрочната превенция на релапс и повторна поява на депресия и/или мания при пациенти с биполарно I разстройство, които наскоро или в момента на изпитването са били в голям депресивен епизод. След стабилизиране с монотерапия с ламотрижин или с комбинирана терапия пациентите са били рандомизирани в една от петте групи на лечение: ламотрижин (50, 200, 400 mg на ден), литий (серумни нива от 0,8 до 1,1 mMol/l) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Първичната крайна точка е била "Време до намеса при епизод на промяна на настроението (TIME)", където намесите са допълнителна лекарствена терапия или електроконвулсивна терапия (ЕКТ). Проучването SCAB2006 е било с подобен дизайн като проучването SCAB2003, но се различава от SCAB2003 по оценката на флексибилна доза ламотрижин (100 до 400 mg/ден) и включва пациенти с биполарно I разстройство, които са имали наскоро или в момента са в маниен епизод. Резултатите са представени в Таблица 7.



Таблица 7: Резюме на резултатите от пручванията, изследващи ефикасността на ламотрижин при превенцията на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно I разстройство

‘Дял’ на пациентите без събитие на седмица 76						
	Проучване SCAB2003 Биполярно I			Проучване SCAB2006 Биполярно I		
Критерий за включване	Голям депресивен епизод			Голям маниен епизод		
	Ламотрижин	Литий	Плацебо	Ламотрижин	Литий	Плацебо
Без намеса	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-value логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Без депресия	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-value логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Без мания	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-value логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

При анализи, подкрепящи времето до първия депресивен епизод и времето до първия маниен/хипоманиен или смесен епизод, лекуваните с ламотрижин пациенти са имали значимо по-дълги времена до първи депресивен епизод в сравнение с пациентите на плацебо, и разликата в третирането не е имала статистическа значимост по отношение на времето до маниен/хипоманиен или смесени епизоди.

Ефикасността на ламотрижин в комбинация със стабилизатори на настроението не е достатъчно проучена.

Изследване на ефекта на ламотрижин върху сърдечната проводимост

Ефектът на многократното прилагане на ламотрижин (до 400 mg/ден) върху сърдечната проводимост, оценена чрез ЕКГ с 12 отвеждания, е изследван при изпитване върху здрави възрастни доброволци. Не е отчетен клинично значим ефект на ламотрижин върху QT интервала в сравнение с плацебо.



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Ламотрижин се резорбира бързо и изцяло в червата, като не се установява клинично значим метаболизъм при първо преминаване. Върхови плазмени концентрации се достигат приблизително 2,5 часа след перорално приложение на ламотрижин. След прием на храна времето за достигане на максимална концентрация леко се удължава, но степента на резорбция не се променя. Максималните концентрации в стационарно състояние показват интериндивидуална вариабилност, но при всеки индивидуален пациент тези стойности се различават много рядко.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е приблизително 55 %. Не се очакват прояви на токсичност при изместване от мястото на свързване с плазмените протеини.

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

Метаболизъм

Ламотрижин се метаболизира от ензимите УДФ-глюкуронил трансферази.

В много малка степен в зависимост от дозата ламотрижин може да индуцира собствения си метаболизъм. Няма доказателства за влияние на ламотрижин върху фармакокинетиката на други АЕЛ. Не се очакват взаимодействия между ламотрижин и лекарствените продукти, които се метаболизират от цитохром P₄₅₀ ензимите.

Елиминиране

Плазменият клирънс при здрави лица е приблизително 30 mL/min. Клирънсът на ламотрижин е предимно чрез метаболизиране с последващо елиминиране под формата на глюкуронид-конюгат с урината. По-малко от 10 % от ламотрижин се екскретират непроменени с урината. Само около 2 % се екскретират с фецеса. Клирънсът и времето на полуживот не са зависими от дозата. Плазменият полуживот при здрави лица е изчислен приблизително на около 33 часа (интервал от 14 до 103 часа). При проучване с пациенти със синдром на Gilbert, средният клирънс е понижен с 32% в сравнение с нормалните контроли, но стойностите са в границите за общата популация.

Времето на полуживот на ламотрижин се променя значително при едновременно прилагане с други лекарства. При едновременно прилагане с лекарства, които активират глюкуронирането, като карбамазепин и фенитоин, средното време на полуживот на ламотрижин се редуцира приблизително до 14 часа, също така, при съвместно прилагане с валпроат, се удължава средно приблизително до 70 часа (вж. точка 4.2).

Линейност

Фармакокинетиката на ламотрижин е линейна до 450 mg – най-високата еднократна изпитвана доза.



Специални групи пациенти

Деца

При определяне на клирънса спрямо телесното тегло, при деца се установяват по-високи стойности от тези при възрастни, като най-високи са при лица под 5 години. Времето на полуживот на ламотрижин при деца най-общо е по-малко от това при възрастни като средната стойност е приблизително 7 часа при прилагане с лекарствени продукти, които индуцират ензимни системи като карбамазепин и фенитоин и се удължава до средни стойности от 45 до 50 часа при едновременно прилагане само с валпроат (вж. точка 4.2).

Малки деца на възраст от 2 до 26 месеца

При 143 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 26 месеца, тежащи от 3 до 16 kg, клирънсът е намален в сравнение с по-големи деца със същото телесно тегло, приемащи подобни перорални дози на kg телесно тегло като децата, по-големи от 2 години. Средното време на полуживот е изчислено на 23 часа при децата на възраст под 26 месеца, които са на терапия с ензимни индуктори, на 136 часа при едновременно прилагане с валпроат и на 38 часа при лица, лекувани без ензимни индуктори/инхибитори. Интериндивидуалната вариабилност на пероралния клирънс е по-голяма в групата на педиатричните пациенти на 2 до 26 месеца (47%). Предполагаемите нива на серумна концентрация при деца от 2 до 26 месеца като цяло са в същия интервал като при по-големите деца, въпреки че при някои деца с телесно тегло под 10 kg може да се установят по-високи C_{max} нива.

Пациенти в старческа възраст

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ при млади пациенти и при пациенти в напреднала възраст с епилепсия, които са включени в едни и същи изпитвания. При оценка на резултатите не се установяват клинично значими промени в клирънса на ламотрижин. При прием на еднократна доза се установяват с 12 % по-ниски стойности на привидния клирънс, като съответно за 20 годишна възраст са около 35 ml/min, докато при пациенти на 70 годишна възраст са 31 ml/min. Понижаване от 10 % се установява след лечение в продължение на 48 седмици, като стойностите съответно са от 41 до 37 ml/min за двете възрастови групи. Проведени са и проучвания на фармакокинетиката на ламотрижин след еднократен прием на 150 mg при 12 здрави лица в старческа възраст. Средните стойности на клирънса при тези пациенти (0,39 ml/min/kg) са в рамките на стойностите (0,31 до 0,65 ml/min/kg), установени след проведени девет клинични изследвания при възрастни (които не са в старческа възраст), след прилагане на единични дози от 30 до 450 mg.

Бъбречно увреждане

На дванадесет доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и на други шест пациенти на хемодиализа е била приложена еднократна доза от 100 mg ламотрижин. Средните стойности на клирънса са 0,42 ml/min/kg (хронична бъбречна недостатъчност), 0,33 ml/min/kg (в периода между хемодиализните сесии) и 1,57 ml/min/kg (по време на хемодиализа), в сравнение с 0,58 ml/min/kg при здрави доброволци. Средното време на полуживот на ламотрижин в плазмата е 42,9 часа (хронична бъбречна недостатъчност), 57,4 часа (между хемодиализите) и 13,0 часа (по време на хемодиализа), в сравнение с 26,2 часа при здрави доброволци. Средно, приблизително 20% (между 5,6 и 35,1) от количеството ламотрижин, налично в тялото, е било елиминирано по време на 4-часова хемодиализа. За тази група пациенти началните дози ламотрижин трябва да се определят според съпътстващия прием на лекарствени продукти. Намалени поддържащи дози могат да бъдат ефикасни при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

При 24 лица с различна степен на чернодробно увреждане и 12 здрави контроли е проведено фармакокинетично проучване с прилагане на еднократна доза ламотрижин. Медианата на



привидния клирънс на ламотрижин е била 0,31, 0,24 или 0,10 ml/min/kg при пациентите с чернодробно увреждане степен А, В, или С (Child – Pugh класификация) съответно, сравнена с 0,34 ml/min/kg при здравите контроли. Началната доза, дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да бъдат редуцирани при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност върху развитието при гризачи и зайци, не са наблюдавани тератогенни ефекти, но са установени понижено фетално тегло и забавяне на скелетната осификация при нива на експозиция, по-малки или сходни с очакваните при клинична експозиция. Тъй като по-високи нива на експозиция не биха могли да бъдат изследвани при животни поради тежкото токсично въздействие върху майчиния организъм, тератогенният потенциал на ламотрижин не е характеризирен над клиничната експозиция.

При плъхове е наблюдавано увеличение на феталната и постнаталната смъртност при прилагане на ламотрижин през късния гестационен и ранния постнатален период. Тези ефекти са били наблюдавани при очакваната клинична експозиция.

При плъхове в ювенилна възраст са наблюдавани ефект върху обучението при Biel maze теста, леко забавяне на балано-препуциалната сепарация и на вагиналната проходимост, както и намалено наддаване на тегло след раждането при F1 животни при експозиции, приблизително два пъти по-високи от терапевтичните експозиции при хора.

Опитите при животни не показват неблагоприятни ефекти на ламотрижин върху фертилитета. Ламотрижин е довел до намаляване на феталните нива на фолиева киселина при плъхове. Смята се, че дефицитът на фолиева киселина е свързан с повишен риск от вродени малформации при животни и хора.

Ламотрижин води до дозозависимо инхибиране на hERG каналчета при човешки ембрионални бъбречни клетки. IC50 е приблизително девет пъти над максималната терапевтична свободна концентрация. Ламотрижин не предизвиква удължаване на QT интервала при животни при експозиции приблизително до два пъти над максималната терапевтична свободна концентрация. При клинично проучване със здрави възрастни доброволци не е наблюдаван клинично значим ефект на ламотрижин върху QT интервала (вж. точка 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

25, 50 и 100 mg таблетки:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон К30

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Жълт железен оксид (E172)

Магнезиев стеарат



5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене:

Калциев карбонат

Хидроксипропилцелулоза, частично заместена

Алуминиево-магнезиев силикат

Натриев нищестен гликолат (Тип А)

Повидон К30

Захарин натрий

Магнезиев стеарат

Аромат на боровинка.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

25, 50 и 100 mg таблетки 5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене:
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

25 mg таблетки:

Блистер от PVC/алуминиево фолио.

Опаковки с 14, 21, 30, 42, 50, 56 или 100 таблетки.

Опаковка за започване на лечението с 21 или 42 таблетки.

50 mg таблетки:

Блистер от PVC/алуминиево фолио.

Опаковки с 14, 30, 42, 56, 90 или 100 таблетки.

Опаковка за започване на лечението с 42 таблетки.

100 mg таблетки:

Блистер от PVC/алуминиево фолио.

Опаковки с 30, 50, 56, 60, 90 или 100 таблетки.

5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене:

Блистер от PVC/PVdC/алуминиево фолио.

Опаковки с 10, 14, 28, 30, 50 или 56 диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25, 50 и 100 mg таблетки:

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
кв. Иван Вазов
ул. Димитър Манов, бл.10,
София 1408
България

5 mg диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене:

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lamictal таблетки 25 mg - № 2001 1209
Lamictal таблетки 50 mg - № 2001 1210
Lamictal таблетки 100 mg - № 2001 1211
Lamictal диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене 5 mg - № 970 0508

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Таблетки:

Дата на първо разрешение: 21 април 1994 г.
Дата на последно подновяване: 12 април 2007 г.

Lamictal диспергиращи се таблетки/таблетки за дъвчене 5 mg:
Дата на първо разрешение: 17 октомври 1997 г.

Дата на последно подновяване: 18 декември 2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

