

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

LAMICTAL

2. Количествен и качествен състав

Таблетки диспергиращи се - съдържат 25 mg, 50 mg или 100 mg lamotrigine.

3. Лекарствена форма

Таблетки диспергиращи се - могат да се разтварят във вода, да се дъвчат или приемат цели.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Епилепсия

- Възрастни и деца над 12 години:

Lamotrigine е показан за комбинирана или монотерапия на епилепсия, при огнищни или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични и свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

- Деца на възраст от 2 до 12 години:

Lamotrigine е показан за комбинирана терапия на епилепсия, при огнищни или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични и свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Не се препоръчва за начална монотерапия при новодиагностицирани пациенти в детска възраст.

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

Биполарно афективно разстройство

- Възрастни (на и над 18 години):

Lamotrigine е показан за предпазване от епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполарно афективно разстройство, главно чрез предотвратяване на депресивните епизоди.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Диспергиращите се таблетки lamotrigine могат да се дъвчат, разтварят в малко вода (количество, достатъчно за да покрие таблетката) или поглъщат цели с малко вода.

Ако предписаната доза е по-ниска от съдържанието на една таблетка (напр. при деца (само с епилепсия) или пациенти с чернодробно увреждане), трябва да се приемат таблетки, съдържащи по-малки дози.

Освен с концентрация 25 mg, 50 mg и 100 mg, съществуват и таблетки Lamictal с концентрации 2 mg и 5 mg. Наличието на таблетки с различно съдържание на лекарственото вещество улеснява дозирането на продукта в зависимост от необходимата дневна доза, пресметната на база възраст и телесно тегло.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към АЛ 605-11604	
разрешение за употреба № 12.10.05	
682/27.09.05	<i>Melid</i>



Lamictal диспергиращи се таблетки, съдържащи 2 mg или 5 mg от лекарственото вещество lamotrigine, се прилагат в детска възраст за въвеждане в терапията, за постепенно покачване на дневната доза до постигане на терапевтичен ефект или за поддържащо лечение при деца с тегло, непозволяващо прием на формите от 25 mg, 50 mg и 100 mg. Като поддържащо лечение при установен контрол върху заболяването се използват Lamictal таблетки или диспергиращи се таблетки, съдържащи 25 mg, 50 mg или 100 mg lamotrigine.

Повторно започване на лечението

При повторно започване на лечението с lamotrigine 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 препоръчителната доза за повишаване на lamotrigine (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). 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 lamotrigine надвишава пет полу-живота (виж 5.2. Фармакокинетични свойства), обикновено поддържащата доза на лекарството трябва да се достигне според подходящата схема.

Препоръчително е лечението с lamotrigine да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишното лечение, освено ако потенциалните ползи несъмнено надвишават възможния риск.

ЕПИЛЕПСИЯ

Дозировка при монотерапия на епилепсия:

Възрастни и деца над 12 години (виж таблица 1)

Началната доза на lamotrigine за монотерапия е 25 mg веднъж дневно за период от две седмици, последвано от 50 mg в един прием дневно за две седмици. След това дозата може да се повишава с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор към терапията. Обичайната доза за поддържане на контрол на състоянието е 100-200 mg на ден в един или два приема. При някои пациенти за постигане на описания ефект трябва да се приложи доза от 500 mg lamotrigine дневно.

Поради риска от поява на обрив, трябва да не се превишава предписаната начална доза и да се спазват препоръките за повишаване на дозата (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Дозировка при добавяне към терапията при епилепсия:

Възрастни и деца над 12 години (виж таблица 1)

По време на лечение с valproate, при наличие или липса на друг антиепилептичен продукт, началната доза за прием на lamotrigine е 25 mg през ден за период от две седмици, последвано от 25 mg в един прием дневно. След това дозата може да се повишава с 25-50 mg на една или две седмици, до постигане на оптимален отговор към лечението. Обичайната доза за поддържане на контрол върху състоянието е 100-200 mg дневно в един или два приема.

При едновременно прием на антиепилептични продукти или други лекарства (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия), които индуцират глюкуронирането на lamotrigine, самостоятелно или едновременно с други АЕП (с изключение на valproate), началната доза lamotrigine е 50 mg веднъж дневно за период от две седмици, последвано от 100 mg дневно в два приема за две седмици.

След това дозата трябва да се повишава максимално до 100 mg на една или две седмици, до постигане оптимален отговор към терапията. Обичайната доза за поддържане на контрол върху



състоянието е 200-400 mg дневно в два приема.

При някои пациенти за постигане на описания ефект трябва да се приложи lamotrigine в доза от 700 mg дневно.

При прием на oxcarbazepine без други индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, началната доза lamotrigine е 25 mg веднъж дневно за две седмици, последвани от 50 mg веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да се повиши максимум с 50 до 100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 100 до 200 mg веднъж дневно или в два приема.

Таблица 1: Препоръчителна схема за лечение на епилепсия при възрастни и деца над 12 години

Схема на лечение	Седмица 1 и 2	Седмица 3 и 4	Поддържаща доза
Монотерапия	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с 50- 100 mg на всяка една до две седмици.
Добавяне към терапия с valproate, независимо от едновременен прием на други лекарства	12,5 mg (приемани като 25 mg през ден)	25 mg (веднъж дневно)	100 - 200 mg (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с 25- 50 mg на всяка една до две седмици.



Добавяне към терапия без valproate	Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (в два приема)	200-400 mg (в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават със 100 mg на всяка една до две седмици.
	С oxcarbazepine без индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100 - 200 mg (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с 50-100 mg на всяка една до две седмици.
При прием на АЕП, при които не са известни фармакокинетичните взаимодействия с lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за lamotrigine едновременно с valproate.				

Поради риска от развитие на обриви трябва да не се превишава предписаната начална доза и да се спазват препоръките за повишаване на дозата (вж. 4.4).

Дозировка при деца от 2 до 12 години (виж таблица 2)

При прием на valproate, самостоятелно или в комбинация с други АЕП, началната доза на lamotrigine е 0,15 mg/kg т. м. дневно, веднъж дневно, за период от две седмици, последвано от 0,3 mg/kg дневно, веднъж дневно, за две седмици. След това дозата може да се повишава максимално с 0,3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор от терапията. Обичайната дневна доза за поддържане на контрол на състоянието е 1-5 mg/kg в един или два приема, като не трябва да превишава 200 mg дневно.

При едновременен прием на антиепилептични продукти или други лекарства (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия), които индуцират глюкуронирането на lamotrigine, самостоятелно или едновременно с други АЕП (с изключение на valproate), началната доза на lamotrigine е 0,6 mg/kg т. м. дневно в два приема за период от две седмици, последвано от 1,2 mg/kg дневно в два приема за две седмици. След това дозата може да се повишава максимално с 1,2 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор към терапията. Обичайната дневна доза за поддържане на контрол на състоянието е 5-15 mg/kg в два приема, като не трябва да превишава 400 mg.



При пациенти, приемащи oxcarbazepine без индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, началната доза lamotrigine е 0,3 mg/kg за ден в един или два приема дневно за две седмици, последвани от 0,6 mg/kg за ден в един прием или в два приема за две седмици. След това дозата трябва да се повиши с максимум 0,6 mg/kg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 1 до 10 mg/kg за ден, приемани веднъж дневно или в два разделени приема, като не трябва да превишава 200 mg за ден.

За да е сигурно поддържането на терапевтичната доза, теглото на децата трябва да се проследява и дозата да се променя според промените в теглото.

Таблица 2: Препоръчителна схема на лечение на епилепсия при деца между 2 и 12 години (обща дневна доза в mg/kg т.м.)

Схема на лечение		Седмица 1 и 2	Седмица 3 и 4	Поддържащо лечение
Добавяне към терапия с valproate, независимо от едновременен прием на други лекарства		0,15 mg/kg* (веднъж дневно)	0,3 mg/kg (веднъж дневно)	Повишаване с 0,3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор от терапията, като за поддържане контрол на състоянието 1- 5 mg/kg дневно (в един или два приема); дневната доза да не превишава 200 mg
Добавяне към терапия без valproate	Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).	0,6 mg/kg (в два приема)	1,2 mg/kg (в два приема)	Повишаване с 1,2 mg/kg на всеки 1-2 седмици, до постигане на поддържаща доза от 5-15 mg/kg (веднъж дневно или в два отделни приема) до максимум 400 mg за ден.
	С oxcarbazepine без индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine.	0,3 mg/kg (в един или в два приема)	0,6 mg/kg (в един или в два приема)	Повишаване с 0,6 mg/kg на всеки 1-2 седмици, до постигане на поддържаща доза от 1-10 mg/kg (веднъж дневно или в два отделни приема) до максимум 200 mg за ден.

При прием на АЕП, при които не са известни фармакокинетичните взаимодействия с lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за lamotrigine едновременно с valproate.

* Забележка: Ако изчислената дневна доза е 1- 2 mg, могат да бъдат прилагани 2 mg lamotrigine през ден за първите 2 седмици. Ако изчислена дневна доза е по-ниска от 1 mg, продуктът не трябва да се прилага. Ако изчислената дневна доза е 2,5 - 5 mg, може да се приемат 5 mg Lamictal през ден за първите 2 седмици. Ако изчислената дневна доза е по-ниска от 2,5 mg, да не се приемат таблетките от 5 mg. Съгласно препоръчаната дозировка с таблетките от 5 mg не е възможно прецизно въвеждане в терапията при деца с тегло под 17 kg.

Поради риск за развитие на обрив не трябва да бъде превишавана началната доза и трябва да се спазват препоръките за повишаване на дозата (виж. 4.4).

Възможно е при пациенти на възраст от 2 до 6 години да бъде необходимо да се прилага поддържаща доза близка до препоръчаната горна граница за случая.

Дозировка при деца на възраст под 2 години:

Няма достатъчно информация за ефекта от приложение на lamotrigine при деца на възраст под 2 години.

Общи препоръки за дозиране при ЕПИЛЕПСИЯ

При спиране приема на съпътстващите антиепилептични лекарства за преминаване към монотерапия с lamotrigine или при прибавяне на други АЕП/други лекарства към схема на лечение, съдържаща lamotrigine, трябва да се обърне внимание на възможния ефект върху фармакокинетиката на lamotrigine (виж 4.5. *Лекарствени и други взаимодействия*).

БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО

• Възрастни (над 18 години)

Поради риск от развитие на обрив не трябва да бъде превишавана началната доза и трябва да се спазват препоръките за повишаване на дозата (виж. 4.4. *Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба*).

Lamotrigine се препоръчва за приложение при пациенти с биполарно афективно разстройство с риск за бъдещи депресивни епизоди.

Трябва да се следва следната преходна схема, за да се предотврати появата на нови депресивни епизоди. Преходната схема включва повишаване на дозата lamotrigine до поддържаща стабилизираща доза в рамките на период от шест седмици (виж Таблица 3, по-долу), след което ако е клинично показано приемът на другите психотропни и/или антиепилептични лекарства може да бъде спряен (виж Таблица 4).

Трябва да се има предвид допълнително лечение за предпазване от манийни епизоди, тъй като ефикасността на lamotrigine при манийни състояния не е ясно установена.



Таблица 3: Препоръки за повишаване на дозата до постигане на поддържаща дневна стабилизираща доза при възрастни (над 18 години), лекувани за БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Схема на лечение	Седмици 1-2	Седмици 3-4	Седмица 5	Таргетна доза на стабилизация (седмица 6)**
а) Допълваща терапия към лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. Valproate	12,5 mg (по 25 mg през ден)	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделено на две дози)	100 mg (веднъж дневно или разделено на две дози) (максимална дневна доза 200 mg)
б) Допълваща терапия към лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine при пациенти, които НЕ приемат инхибитори като Valproate Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (разделено на две дози)	200 mg (разделено на две дози)	300 mg през седмица 6, при необходимост се повишава до 400 mg/дневно през седмица 7 (разделено на две дози)



с) Монотерапия с lamotrigine	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
ИЛИ	(веднъж дневно)	(веднъж дневно или разделено на две дози)	(веднъж дневно или разделено на две дози)	(между 100-400 mg)
Допълващо лечение при пациенти, приемащи lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine или други лекарства, за които е известно, че незначително индуцират или инхибират глюкуронирането на lamotrigine.				(веднъж дневно или разделено на две дози)
Забележка: При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва повишаване на дозата на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.				

****Таргетната стабилизираща доза ще се промени в зависимост от клиничния отговор.**

а) Допълваща терапия към лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. Valproate

При пациенти, които приемат едновременно лекарства (напр. valproate), инхибиращи глюкуронирането на lamotrigine, началната доза lamotrigine е 25 mg през ден за две седмици, последвано от 25 mg веднъж дневно за две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 50 mg веднъж дневно (или разделено на две дози) през седмица 5. Обичайната таргетна доза за постигане на оптимален отговор е 100 mg/дневно, приемани веднъж дневно или разделени на две дози. Въпреки това, в зависимост от клиничния отговор, дозата може да се повиши до максимална дневна доза от 200 mg.

б) Допълваща терапия към лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine, при пациенти, които не приемат инхибитори като Valproate. Тази схема на дозиране трябва да се използва с phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone, primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж Лекарствени и други взаимодействия). При пациенти, които се лекуват с лекарства, които индуцират глюкуронирането на lamotrigine, и не приемат valproate, началната доза lamotrigine е 50 mg веднъж дневно за две седмици, последвано от 100 mg/дневно, разделени в две дози, за две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 200 mg/дневно, приемани разделени в две дози през седмица 5. През седмица 6 дозата може да се увеличи до 300 mg/дневно. Въпреки това, обичайната таргетна доза за постигане на оптимален отговор е 400 mg/дневно, разделени в две дози, които могат да се приемат от седмица 7 нататък.

с) Монотерапия с lamotrigine или допълващо лечение при пациенти, приемащи lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine или други лекарства, за които е известно, че незначително индуцират или инхибират глюкуронирането на lamotrigine. Началната доза lamotrigine при пациенти, които приемат lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine и не приемат индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine или



са на монотерапия с lamotrigine, е 25 mg веднъж дневно за две седмици, последвано от 50 mg веднъж дневно (или разделени на две дози) за две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 100 mg/дневно през седмица 5. Обичайната таргетна доза за постигане на оптимален отговор е 200 mg/дневно, приемани веднъж дневно или разделени в две дози. В клинични изпитвания, обаче, са използвани дози между 100 и 400 mg.

При постигане на таргетната дневна поддържаща стабилизираща доза приемът на другите психотропни лекарства може да се спре по посочената по-долу дозова схема (виж Таблица 4).

Таблица 4: Поддържаща стабилизираща обща дневна доза при БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО след спиране на лечението със съпътстващи психотропни или антиепилептични лекарства

Схема на лечение	Седмица 1	Седмица 2	От седмица 3 нататък*
(а) След спиране на лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. Valproate	Двойна стабилизираща доза, не повече от 100 mg седмично т.е. таргетната стабилизираща доза от 100 mg дневно ще бъде увеличена през седмица 1 до 200 mg дневно	Поддържане на тази доза (200 mg дневно) (разделена в два приема)	
(b) След спиране на лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine, в зависимост от началната доза	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).			



(с) След спиране на лечение с други психотропни или антиепилептични лекарства с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine (вкл. lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine)	Поддържане на таргетната доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg дневно) (разделена в два приема) (между 100-400 mg)
Забележка: При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва схема на лечение с lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.	

*** При необходимост дозата може да се повиши до 400 mg дневно**

(а) След спиране на съпътстващо лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate:

При спиране приема на valproate дозата на lamotrigine трябва да се увеличи двойно спрямо началната таргетна стабилизираща доза и да се задържи такава.

(b) След спиране на съпътстващо лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine, в зависимост от началната поддържаща доза. Тази схема на дозиране трябва да се използва с phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone, primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж Лекарствени и други взаимодействия).

След спиране на лечението с индуктор на глюкуронирането на lamotrigine дозата на lamotrigine трябва да се намали постепенно в рамките на три седмици.

(с) След спиране на съпътстващо лечение с други психотропни или антиепилептични лекарства с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, напр. lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine.

Таргетната доза, постигната по схемата за повишаване на дозата, трябва да се поддържа по време на спиране приема на другите лекарства.

Регулиране на дневната доза lamotrigine при пациенти с БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО след прибавяне на други лекарства:

Няма клиничен опит при регулиране на дневната доза lamotrigine след прибавяне на други лекарства. Обаче, на базата на проучванията на лекарствените взаимодействия, могат да се направят следните препоръки (виж Таблица 5, по-долу):



Таблица 5: Регулиране на дневната доза lamotrigine при пациенти с БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО след прибавяне на други лекарства:

Схема на лечение	Настояща стабилизираща доза lamotrigine (mg/ден)	Седмица 1	Седмица 2	От седмица 3 нататък
(а) Прибавяне на инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate, в зависимост от дозата на lamotrigine	200 mg	100 mg	Поддържаща доза (100 mg/ден)	
	300 mg	150 mg	Поддържаща доза (150 mg/ден)	
	400 mg	200 mg	Поддържаща доза (200 mg/ден)	
(b) Прибавяне на индуктори на глюкуронирането на lamotrigine при пациенти, които не приемат valproate и в зависимост от дозата на lamotrigine. Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(с) Прибавяне на други психотропни или антиепилептични лекарства с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, напр. lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine.	Поддържаща таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg/дневно) (между 100-400 mg)			
Забележка: При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва схема на лечение на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.				



Спиране на лечението с lamotrigine при пациенти с биполарни афективни разстройства

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

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

- **Деца (под 18 години)**

Безопасността и ефикасността на lamotrigine при лечение на биполарно афективно разстройство при тази възрастова група не е изследвана. Поради тази причина не може да се направи препоръка относно дозировката.

ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОЗИРАНЕ НА LAMOTRIGINE ПРИ СПЕЦИАЛНИ ГРУПИ ПАЦИЕНТИ

- **Жени, приемащи хормонални контрацептиви**

(а) Започване на терапия с lamotrigine при жени, които вече приемат хормонални контрацептиви:

Въпреки че е установено, че пероралните контрацептиви повишават клирънса на lamotrigine (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия), не е нужно да се прави корекция спрямо препоръчаната схема за повишаване на дозата на lamotrigine, ако тя е базирана единствено на употребата на хормонални контрацептиви. Повишаването на дозата трябва да следва препоръчаната схема на лечение, базирана на това дали lamotrigine се добавя към терапия с инхибитор на глюкуронирането на lamotrigine, като valproate; дали lamotrigine се добавя към терапия с индуктор на глюкуронирането на lamotrigine, като carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone или rifampin; или lamotrigine се добавя към терапия, в която не се използват valproate, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone или rifampicin (виж таблица 1 относно дозиране за лечение на епилепсия и таблица 3 относно дозиране за лечение на биполарно афективно разстройство).

(б) Започване на прием на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози lamotrigine и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на lamotrigine:

Може да е необходимо поддържащата доза lamotrigine да се увеличи до два пъти в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

(с) Спиране на прием на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържаща доза lamotrigine и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на lamotrigine:

Може да е необходимо поддържащата доза lamotrigine да се намали до 50 % в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

- **Пациенти в напреднала възраст (над 65 години):**

Не е необходима промяна в дозировката. Фармакокинетиката на lamotrigine при тези пациенти не се различава значително от тази при останалите възрастни пациенти.



- **Чернодробно увреждане:**

Началната, поддържащата и дозата при повишаване трябва да се редуцират приблизително с 50 % при 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 (виж 5.2. Фармакокинетични свойства).

- **Бъбречно увреждане**

Lamotrigine трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност началните дози lamotrigine трябва да са според схемата за прием на АЕП на пациента; намалени поддържащи дози може да са ефективни при пациенти със значимо увреждане на бъбречната функция (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). За по-подробна фармакокинетична информация (виж 5.2. Фармакокинетични свойства).

4.3. Противопоказания

Lamictal е противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към lamotrigine или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Кожен обрив

Съобщавани са нежелани реакции от страна на кожата, които се проявяват през първите 8 седмици от началото на терапията с lamotrigine (Lamictal). Повечето от обривите са леко проявени и показват склонност към самоограничаване, обаче са описвани и тежко проявени обриви, изискващи болнично лечение и прекратяване приложението на lamotrigine. Те могат да бъдат потенциално животозастрашаващи обриви като синдрома на Stevens Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (виж 4.8).

При възрастни пациенти, на които е прилаган lamotrigine в препоръчаните дози, честотата на тежките кожни обриви е приблизително 1 случай на 500 лица с епилепсия. Приблизително половината от тези случаи са били докладвани като SJS (1:1000).

В клинични изпитвания при пациенти с биполарно афективно разстройство броят на наблюдаваните случаи с тежък обрив е приблизително 1 на 1000.

Рискът от развитие на тежки кожни обриви при децата е по-висок от този при възрастни.

Данните от изследванията показват, че честотата на обривите, свързани с хоспитализация при деца с епилепсия е от 1:300 до 1:100.

Първите прояви на обрив при деца могат да бъдат сгрешени с инфекция. През първите 8 седмици от лечението при прояви на фебрилитет и обрив при деца трябва да се има предвид възможността от развитие на нежелана лекарствена реакция.

Рискът за развитие на обриви зависи от:

- Прием на високи начални дози lamotrigine и превишаване на препоръчаната доза за повишаване (виж 4.2).
- Едновременно приложение с valproate (виж 4.2).

При развитие на обрив при всички пациенти (възрастни и деца), е необходим преглед на пациента и незабавно спиране приложението на lamotrigine, освен ако със сигурност е установено, че обривът не е свързан с приема на лекарството. Препоръчително е лечението с Lamotrigine да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишно лечение с lamotrigine, освен ако потенциалните ползи надвишават възможния риск.

Обривите се описват и като част от синдром на свръхчувствителност, който включва



различни системни прояви като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб (виж 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 като повишена температура и лимфаденопатия, могат да се проявят преди развитие на обрива. При установяване на описаните симптоми е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приложението на lamotrigine при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

Хормонални контрацептиви

Ефекти на хормоналните контрацептиви върху ефикасността на lamotrigine:

Установено е, че комбинацията ethinylloestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) повишава клирънса на lamotrigine приблизително два пъти, което води до намаляване на нивата на lamotrigine (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). За постигане на максимален терапевтичен отговор може да е необходимо чрез титрация да се достигне по-висока поддържаща доза lamotrigine (приблизително два пъти по-висока). При жени, които досега не са приемали индуктор на глюкуронирането на lamotrigine и са на хормонален контрацептив схемата на прием на който включва една седмица без прием на контрацептива (pill-free week), е установено постепенно временно покачване на нивата на lamotrigine по време на седмицата без прием на контрацептива. Тези покачвания ще бъдат по-големи, когато дозата на lamotrigine е повишена в дните преди или по време на седмицата без прием на контрацептива. За указания за дозиране виж “Общи препоръки за дозиране на lamotrigine при специални групи пациенти”.

Клиницистите трябва да водят по подходящ начин лечението на жени, започващи или спиращи хормонални контрацептиви по време на терапия с lamotrigine. Може да се наложи корекция на дозата на lamotrigine.

Не са провеждани проучвания с други перорални контрацептиви и хормонзаместителни терапии, въпреки че е възможно те да повлияят фармакокинетичните параметри на lamotrigine по идентичен начин.

Ефекти на lamotrigine върху ефикасността на хормоналните контрацептиви:

Резултатите от проучване за взаимодействия при 16 здрави доброволки показват, че при едновременен прием на lamotrigine и хормонален контрацептив (комбинация ethinylloestradiol/levonorgestrel) е налице умерено увеличение на клирънса на levonorgestrel и промени в серумните фоликулстимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH) (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Не е изяснено влиянието на тези промени върху овариалната овулаторна дейност. Не може обаче да бъде изключена възможността при някои пациенти, приемащи lamotrigine заедно с хормонални контрацептиви, тези промени да водят до намаляване на контрацептивната ефикасност. Затова тези пациентки трябва да бъдат инструктирани да съобщават за промени в менструалния си цикъл, напр. интерменструално кървене.

Дихидрофолат редуктаза

Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата. По тази причина при продължително лечение може да промени метаболизма на фолиевата киселина. Въпреки това, при продължително лечение с lamotrigine не се установяват значителни промени в хемоглобиновата концентрация, средния обем на еритроцитите и серумните или еритроцитни концентрации на фолиева киселина за период до една година. Не се установява промяна в



концентрациите на фолат в еритроцитите за период до 5 години.

Бъбречна недостатъчност

При изследване на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност при приложение на единична доза lamotrigine не се установяват клинично значими промени в плазмените концентрации на lamotrigine. Въпреки това, може да бъде очаквано натрупване на глюкуронирания метаболит на продукта. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност.

Пациенти, лекувани с други продукти, съдържащи lamotrigine

Lamictal не трябва да се прилага без консултация с лекар при пациенти, лекувани по настоящем с други продукти, съдържащи lamotrigine.

Епилепсия

Както при други антиепилептични продукти, внезапното спиране на приложението на lamotrigine може да доведе до нова поява на гърчове. Дозата на lamotrigine трябва да бъде намалявана постепенно за период от 2 седмици, освен при развитие на описаните реакции на свръхчувствителност (напр. обриви), изискващи внезапно 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 lamotrigine.

Биполарно афективно разстройство

Тъй като опитите за самоубийство са присъщи на биполарното афективно разстройство, при високо рисковите пациенти лечението трябва да е съпроводено от близко наблюдение на болния.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Установено е, че UDP-глюкуронил трансферазите са ензимите, отговорни за метаболизма на lamotrigine. Няма данни за клинично значими индукция или инхибиране на чернодробната оксидираща метаболитна ензимна система, причинени от lamotrigine и са малко вероятни взаимодействия между lamotrigine и лекарствата, които се метаболизират от цитохром P450 ензимите. Lamotrigine може да индуцира своя собствен метаболизъм, като този ефект е умерено проявен и няма клинично значими последствия.



Таблица 6: Ефекти на други лекарства върху глюкуронирането на lamotrigine

Лекарства, които значително инхибират глюкуронирането на lamotrigine	Лекарства, които значително индуцират глюкуронирането на lamotrigine	Лекарства, които незначително инхибират или индуцират глюкуронирането на lamotrigine
Valproate	Carbamazepine Phenytoin Primidone Phenobarbitone Rifampicin Ethinylestradiol/ levonorgestrel в комбинация*	Lithium Bupropion Olanzapine Oxcarbazepine

* Не са проучвани други перорални контрацептиви и лекарства от хормонзаместителни терапии (HRT). Възможно е те да повлияват фармакокинетичните параметри на lamotrigine по сходен начин.

• **Взаимодействия с антиепилептични лекарства (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение)**

Valproate инхибира глюкуронирането на lamotrigine, забавя метаболизма и удължава елиминационният полуживот на lamotrigine в плазмата приблизително два пъти.

Определени антиепилептични продукти (като phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone и primidone), които активират чернодробната метаболитна ензимна система, индуцират глюкуронирането на lamotrigine и ускоряват метаболизма на lamotrigine.

При приложение на carbamazepine след прием на lamotrigine се описва развитие на симптоми от страна на централната нервна система, като замаяност, атаксия, двойно виждане, замъглено виждане и гадене. Тези прояви обикновено изчезват при намаляване дозата на carbamazepine. Подобни ефекти са наблюдавани по време на изпитване с lamotrigine и oxcarbazepine при възрастни здрави доброволци, но не е проучвано намаляване на дозата.

В някои случаи се описват промени в плазмените концентрации на антиепилептични продукти. Въпреки това, при проведени контролирани изпитвания при едновременно приложение с други антиепилептични продукти, не се установяват промени в тези концентрации, причинени от lamotrigine. При проведени изследвания *in vitro*, lamotrigine не причинява изместване на други антиепилептични продукти от местата за свързване с плазмените протеини.

В изпитване с участие на възрастни здрави доброволци при прием на дози от 200 mg lamotrigine и 1200 mg oxcarbazepine, е установено, че oxcarbazepine не променя метаболизма на lamotrigine и lamotrigine не променя метаболизма на oxcarbazepine.



- **Взаимодействия с други психоактивни агенти(виж 4.2. Дозировка и начин на приложение)**

Фармакокинетичните свойства на lithium след прием на 2 g anhydrous lithium gluconate, приеман два пъти дневно за шест дни от 20 здрави лица, не се променят при едновременното му приложение със 100 mg/дневно lamotrigine.

Многобройните перорални дози bupropion не са показали статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на единична доза lamotrigine при 12 лица, като е наблюдавано само леко увеличение на AUC на lamotrigine glucuronide.

В изпитване с участие на възрастни здрави доброволци прием на 15 mg olanzapine е намалил AUC и C_{max} на lamotrigine съответно средно с 24% и 20%. В повечето случаи не се очаква това да има клинично значение. Установено е че прием на 200 mg lamotrigine не повлиява фармакокинетиката на olanzapine.

Резултати от *in vitro* опити за инхибиране са показали, че образуването на първичния метаболит на lamotrigine, 2-N-glucuronide, се повлиява минимално от съвместна инкубация с amitriptyline, bupropion, clonazepam, fluoxetine, haloperidol, или lorazepam. Данните за метаболизма на bufuralol от микозоми от човешки черен дроб предполагат, че lamotrigine не намалява клирънса на лекарствата, които се елиминират предимно чрез CYP2D6. Резултати от *in vitro* опити предполагат също, че е малко вероятно клирънсът на lamotrigine да се повлиява от clozapine, phenelzine, risperidone, sertraline или trazodone.

- **Взаимодействия с хормонални контрацептиви**

Ефект на хормоналните контрацептиви върху фармакокинетиката на lamotrigine

В клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, прием на комбиниран перорален контрацептив 30 mcg ethinylloestradiol / 150 mcg levonorgestrel е довел до приблизително двукратно повишаване на оралния клирънс на lamotrigine, имащо за резултат намаляване средно с 52 % и 39 % на AUC и C_{max} на lamotrigine. Серумните концентрации на lamotrigine постепенно са се повишавали по време на седмицата без прием на контрацептивни таблетки. В края на седмицата без прием на контрацептивни таблетки серумната концентрация на lamotrigine непосредствено преди приемане на доза е средно около два пъти по-висока, отколкото по време на съвместна терапия.

Ефект на lamotrigine върху фармакокинетиката на хормоналните контрацептиви

В клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, прием на доза от 300 mg lamotrigine не е оказал ефект върху фармакокинетиката на ethinylloestradiol съставката на комбинираната перорална контрацептивна таблетка. Установено е умерено увеличение на пероралния клирънс на съставката levonorgestrel, водещо до намаление средно с 19% и 12% на AUC и C_{max} на levonorgestrel. Определянето на серумните FSH, LH и естрадиол по време на изпитването показва намаляване на супресията на овариалната хормонална активност при някои жени, въпреки че измерванията на серумния прогестерон показват, че няма хормонални данни за овулация при никоя от шестнадесетте жени. Не е изяснено въздействието на умереното повишаване на клирънса на levonorgestrel и промените в серумния FSH и LH върху овулаторната активност на яйчника (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). Не са проучвани ефектите на lamotrigine в дневни дози различни от 300 mg. Не са провеждани изпитвания с други хормонални лекарствени продукти.

- **Взаимодействия с други лекарства**

В изпитване с участието на 10 мъже доброволци е установено, че rifampicin повишава клирънса и намалява елиминационния полуживот на lamotrigine поради индукция на



чернодробните ензими, отговорни за глюкуронирането. При пациенти, лекувани едновременно с rifampicin, трябва да се използва препоръчителната схема на лечение за lamotrigine и конкурентните индуктури на глюкуронирането (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение).

4.6. Бременност и кърмене

Ефекти върху фертилитета:

От проведени репродуктивни изследвания при животни, не се установяват промени във фертилитета в резултат от приема на lamotrigine.

Няма данни за ефекта на lamotrigine върху фертилитета при човека.

Бременност:

Постмаркетингови данни от няколко проспективни регистри на бременността са документирали раждане при повече от 1000 жени на монотерапия с lamotrigine по време на първото тримесечие от бременността. Данните не показват повишен риск от развитие на големи вродени дефекти в сравнение с общата популация. Данните за употребата на lamotrigine в комбинация, като политерапия, не са достатъчни, за да се определи дали рискът от малформации, свързан с другите лекарства, се повлиява от съвместното им приложение с lamotrigine.

Lamotrigine трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваната полза от лечението превишава потенциалните рискове.

Физиологичните промени по време на бременност могат да повлияят върху нивата и/или терапевтичния ефект на lamotrigine. Има данни за намалени нива на lamotrigine по време на бременност. Това налага необходимост от подходящ клиничен подход при бременни жени по време на терапията с lamotrigine.

Кърмене:

Има ограничени данни за ефекта от приложение на lamotrigine при кърмене.

Установените стойности на лекарството в кърмата обикновено са 40-60 % от серумните концентрации.

При малък брой деца след кърмене се установяват концентрации на lamotrigine, при които може да се прояви фармакологичен ефект.

Трябва да се преценят възможните ползи от кърменето спрямо възможните рискове от нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят при кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В две изпитвания при доброволци е установено, че ефекта на lamotrigine върху фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективния седативен ефект не се различава в сравнение с плацебо. При клиничните изпитвания с lamotrigine се установяват нежелани реакции от неврологичен характер, като замаяност и двойно виждане. Поради тази причина, преди да започнат да шофират или да работят с машини, пациентите трябва да установят как им влияе лечението с lamotrigine.

Епилепсия

Има разлика в повлияването от лечението с антиепилептични продукти при отделните пациенти. Препоръчва се консултация с лекуващия лекар относно специфични въпроси, свързани с шофирането и епилепсията.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са разделени на специфични за епилепсията и за биполарните разстройства групи според наличните данни. Въпреки това, при определяне на цялостния профил на безопасност на lamotrigine, трябва да се взимат предвид и двете групи.

Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести ($> 1/10$), чести ($> 1/100$, $< 1/10$), не чести ($> 1/1000$, $< 1/100$), редки ($> 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

ЕПИЛЕПСИЯ

Нежелани реакции от страна на кожата и подкожните тъкани

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

Много чести: Кожен обрив.

По време на клинично приложение на lamotrigine:

Много чести: Кожен обрив.

Редки: Синдром на Stevens Johnson.

Много редки: Токсична епидермална некролиза.

При проведените двойнослепи проучвания, се установяват обриви при 10 % от пациентите след прием на lamotrigine и при 5 % след плацебо. Развитието на обриви води до спиране на приема при 2 % от пациентите. Обривът, в повечето случаи макулопапулозен, се развива през първите 8 седмици от лечението, като преминава след спиране на приема на lamotrigine (виж 4.4).

Много рядко се описват алергични животозастрашаващи обриви, включително синдром на Stevens Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (Lyell Syndrome). В повечето случаи тези реакции преминават след спиране на приема. Въпреки това, при някои пациенти се развиват необратими цикатрикси, също така има редки случаи на летален изход (виж 4.4).

Рискът за развитие на обрив зависи от:

- Прием на високи начални дози lamotrigine и превишаване на препоръчаната доза за повишаване (виж 4.2).
- Едновременно приложение с valproate (виж 4.2).

Обривите се описват и като част от синдрома на свръхчувствителност, който включва системни прояви (виж Нежелани реакции от страна на имунната система**).

Нежелани реакции от страна на кръвната и лимфната система

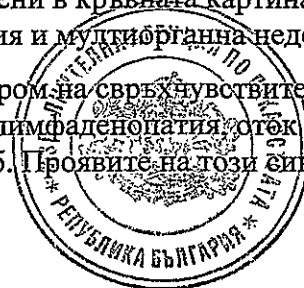
Много редки: Промени в кръвната картина вкл. неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза.

Промените в кръвната картина могат да бъдат или да не бъдат свързани със синдрома на свръхчувствителност (виж Нежелани реакции от страна на имунната система**).

Нежелани реакции от страна на имунната система

Много редки: Синдром на свръхчувствителност** (включващ симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб, дисеминирана втресъдова коагулопатия и мултиорганна недостатъчност.

**Обривите са били съобщавани и като част от синдром на свръхчувствителност, свързан с различни системни прояви 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 вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Трябва да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност като повишена температура и лимфаденопатия може да са проявени преди развитие на обрива. При установяване на описаните симптоми и прояви е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приема на lamotrigine при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

Психични нарушения

Чести: Раздразнителност.
Не чести: Агресия.
Много редки: Тикове, халюцинации, объркване.

Нежелани реакции от страна на нервната система

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

Много чести: Главоболие.
Чести: Сънливост, безсъние, замаяност, тремор.
Не чести: Атаксия.

По време на клинично приложение на lamotrigine:

Много чести: Главоболие, замаяност.
Чести: Нистагъм, тремор, атаксия, сънливост, безсъние.
Много редки: Възбуда, загуба на равновесие, двигателни смущения, влошаване състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон, екстрапирамидни симптоми, хореоатетоза, увеличена честота на развитие на гърчове.

Установено е, че приложението на lamotrigine може да влоши състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон. Има изолирани съобщения за поява на екстрапирамидни симптоми и хореоатетоза при пациенти без болестта на Паркинсон.

Очни смущения

Много чести: Двойно виждане, замъглено виждане.
Редки: Конюнктивит.

Нежелани реакции от страна на храносмилателната система

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

Чести: Гадене.
По време на клинично приложение на lamotrigine:
Чести: Гастроинтестинални смущения (вкл. повръщане и диария).

Нежелани реакции от страна на черния дроб и жлъчните пътища

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 самостоятелно.

Нежелани реакции от страна на скелетната мускулатура и съединителната тъкан

Много редки: Подобни на лупус реакции.

Нежелани реакции от страна на целия организъм

Чести: Уморяемост.



БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО:

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

Нежелани реакции от страна на кожата и подкожните тъкани

По време на клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Много чести: Кожен обрив.

Редки: Синдром на Stevens Johnson.

От всички изпитвания (контролирани и неконтролирани) с lamotrigine при биполарно афективно разстройство кожен обрив е наблюдаван при 14 % от пациентите на lamotrigine. На фона на това, при контролираните изпитвания на пациенти с биполарно разстройство кожен обрив е наблюдаван при 9 % от пациентите на lamotrigine и при 8 % от пациентите на плацебо.

Нежелани реакции от страна на нервната система

По време на клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Много чести: Главоболие.

Чести: Възбуда, сънливост, замаяност.

Нежелани реакции от страна на скелетната мускулатура и съединителната тъкан

По време на клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Чести: Артралгия

Нежелани реакции от страна на целия организъм и на мястото на приложение

По време на клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

Чести: Болка, болка в гърба.

4.9. Предозиране

Симптоми и белези:

Описва се случайно предозиране с дози 10 до 20 пъти по-високи от максималната терапевтична доза. В резултат на предозирането се установява нистагъм, атаксия, промени в съзнанието и кома.

Лечение:

При предозиране, се препоръчва хоспитализиране и прилагане на подходящи мерки. При необходимост може да се приложи лаваж на стомаха.

5. Фармакологични данни

АТС код: N03AX09.

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие:

Резултатите от фармакологичните изследвания показват, че в зависимост от дозата lamotrigine води до блокиране на натриевите канали. В клетъчни култури от неврони, в зависимост от работния потенциал и волтажа, води до блокиране на продължителното повтарящо се възбуждение, като по този начин инхибира патологичното освобождаване на



глутамат (аминокиселина, която има ключова роля в генерирането на епилептичните гърчове), освен това инхибира предизвиканата от глутамат проява на акционни потенциали.

Фармакодинамични ефекти:

Проведени са изследвания за оценка на ефекта на лекарствата върху централната нервна система. При приложение на 240 mg lamotrigine на здрави доброволци, установените ефекти са подобни на тези за плацебо. От друга страна след приложение на 1000 mg phenytoin или 10 mg diazepam 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 една доза от 600 mg carbamazepine се установяват повишаване на сърдечната честота и значителни промени на фината зрителна двигателна координация, движенията на очите и равновесието. От друга страна след приложение на lamotrigine в дози от 150 mg и 300 mg установените ефекти са подобни на тези при прием на плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Lamotrigine се резорбира бързо и изцяло в гастроинтестиналния тракт, като не се установява клинично значим first pass метаболизъм. Върхови плазмени концентрации се достигат приблизително 2,5 часа след перорално приложение. След прием на храна времето за достигане на тези концентрации леко се удължава, но степента на резорбция не се променя. При графично изобразяване фармакокинетиката на продукта представлява права линия. Това се установява при приложение на дози до 450 mg, като по-високи дози не са изследвани. Максималните стационарни (steady state) концентрации са различни при отделните пациенти, като при всеки 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.

Лекарството притежава обем на разпределение между 0,92 и 1,22 l/kg.

Метаболизиране

Lamotrigine се метаболизира от ензима УДФ-глюкуронил трансфераза.

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

Елиминиране

Средните стационарни (steady state) стойности на клирънса, при здрави възрастни лица са 39 ± 14 ml/min. Клирънсът на lamotrigine е предимно чрез метаболизиране с последващо елиминиране под формата на глюкуронид-конюгат с урината. По-малко от 10 % от lamotrigine се екскретират непроменени с урината. Само около 2 % се екскретират с фецеса. Клирънсът и елиминационният полуживот в плазмата не са зависими от приетата доза. Средният елиминационен полуживот при здрави възрастни е от 24 до 35 часа. При изследване на пациенти със синдрома на Gilbert се установява понижение на клирънса с 32 %, в сравнение с контролата, независимо от това, тези стойности са в рамките на общата популация.

Елиминационният полуживот на lamotrigine в плазмата се променя значително при едновременно приложение с други лекарства.

При едновременно приложение с лекарства, които активират глюкуронирането, като



carbamazepine и phenytoin, средният елиминационен полуживот на lamotrigine се редуцира приблизително до 14 часа, също така, при съвместно приложение с valproate, се удължава приблизително до 70 часа (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Елиминиране при 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. Елиминационният полуживот на lamotrigine в плазмата при деца е по-кратко от това при възрастни. При приложение с лекарства, индуциращи ензимни системи, като carbamazepine и phenytoin, се редуцира до приблизително 7 часа и също така се удължава до 45-50 часа, при едновременно приложение с valproate (виж 4.2).

Елиминиране при пациенти в напреднала възраст:

Проведен е сравнителен фармакокинетичен анализ на популационно ниво при млади пациенти и при пациенти в напреднала възраст с епилепсия. При оценка на резултатите не се установяват клинично значими промени в клирънса на lamotrigine. При прием на единична доза се установяват с 12 % по-ниски стойности на клирънса, 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 изследвания на фармакокинетиката на lamotrigine след еднократен прием на 150 mg при 12 здрави лица в напреднала 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 9 клинични изследвания при възрастни, след приложение на единични дози от 30 до 450 mg.

Елиминиране при пациенти с бъбречно увреждане:

Дванадасет доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и шест пациенти на хемодиализа са приели еднократна доза от 100 mg lamotrigine. Установено е средно CL/F 0.42 ml/min/kg (хронична бъбречна недостатъчност), 0.33 ml/min/kg (между хемодиализите) и 1.57 ml/min/kg (по време на хемодиализата), в сравнение с 0.58 ml/min/kg при здрави доброволци. Средният елиминационен полуживот на lamotrigine в плазмата е бил 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 lamotrigine, налично в тялото, е било елиминирано по време на 4-часова хемодиализа. За тази група пациенти началните дози lamotrigine трябва да се определят според схемата за прием на АЕП на пациента; намалените поддържащи дози могат да бъдат ефикасни при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция.

Елиминиране при пациенти с чернодробно увреждане:

При 24 лица с различна степен на чернодробно увреждане и 12 здрави контроли е проведено фармакокинетично изпитване с приложение на еднократна доза lamotrigine. Средният клирънс на lamotrigine е бил 0.31, 0.24 или 0.10 ml/min/kg при пациентите с чернодробно увреждане степен А, В, или С (Child – Pugh класификация) съответно, сравнен с 0.34 ml/min/kg при здравите контроли. Началната доза, дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се редуцират приблизително с 50 % при умерено тежко (Child-Pugh степен В) чернодробно увреждане и със 75 % при тежко (Child-Pugh степен С) чернодробно увреждане. Дозата при повишаване и поддържащата доза, трябва да се определят в зависимост от клиничния отговор.



Клинични изпитвания

Клинична ефикасност при превенция на депресивни епизоди при пациенти с биполарно афективно разстройство:

Две основни изпитвания показват ефикасността при превенция от депресивни епизоди при пациенти с биполарно афективно разстройство.

Проведено е клиничното изпитване SCAB20003 - мултицентрово, двойно-сляпо, с две лекарствени форми, плацебо и литий контролирано, рандомизирано, с фиксирана доза за оценка на дългосрочната превенция на повторна поява на депресия и/или мания при пациенти с биполарно афективно разстройство, които наскоро или в момента на изпитването са били в голям депресивен епизод. След стабилизиране с монотерапия с lamotrigine или lamotrigine и психотропни лекарства пациентите са били рандомизирани в една от петте групи на лечение: lamotrigine (50, 200, 400 mg на ден), lithium (серумни нива от 0.8 до 1.1 mMol/l) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Схемите на лечение са поддържани до поява на нов епизод на промяна в настроението (депресия или мания), изискващ намеса с допълнителна фармакотерапия или електроконвулсивно лечение (ЕСТ).

Първичната крайна цел е била "Време до намеса при епизод на промяна на настроението (TIME)," като намесата е била или допълнителна фармакотерапия или ЕСТ. Тази крайна цел е анализирана с помощта на три метода за работа с данни от пациенти, прекъснали лечението преди такава намеса. Установени са р-стойности от тези анализи между 0.003 и 0.029. При допълнителни анализи на времето до появата на първия депресивен епизод и времето до появата на първия маниен/хипоманиен или смесен епизод при пациентите на lamotrigine е установено по-дълго време до поява на първия депресивен епизод в сравнение с пациентите на плацебо ($p=0.047$). Разликите в лечението по отношение на времето до поява на маниен/хипоманиен или смесен епизод не са статистически значими.

Проведено е клиничното изпитване SCAB2006 - мултицентрово, двойно-сляпо, с две лекарствени форми, плацебо и литий контролирано, рандомизирано, с флексибилна доза за оценка на дългосрочната превенция на повторна поява на депресията и/или манията при пациенти с биполарно афективно разстройство тип I, които наскоро или в момента на изпитването са били в маниен или хипоманиен епизод. След стабилизиране с монотерапия с lamotrigine или lamotrigine и психотропни лекарства пациентите са били рандомизирани в една от трите групи на лечение: lamotrigine (100 - 400 mg на ден), lithium (серумни нива от 0.8 до 1.1 mMol/l) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Схемите на лечение са поддържани до поява на нов епизод на промяна в настроението (депресия или мания), изискващ намеса с допълнителна фармакотерапия или електроконвулсивно лечение (ЕСТ).

Първичната крайна цел е била "Време до намеса при епизод на промяна в настроението (TIME)," като намесата е била или допълнителна фармакотерапия или ЕСТ. Тази крайна цел е анализирана с помощта на три метода за работа с данни от пациенти, прекъснали лечението преди такава намеса. Установени са р-стойности от тези анализи между 0.003 и 0.023. При допълнителни анализи на времето до появата на първия депресивен епизод и времето до появата на първия маниен/хипоманиен или смесен епизод, при пациентите на lamotrigine е наблюдавано по-дълго време до поява на първия депресивен епизод в сравнение с пациентите на плацебо ($p=0.015$). Разликите в лечението по отношение на времето до поява на маниен/хипоманиен или смесен епизод не са статистически значими.

В клинични изпитвания не е установена статистически значима разлика във възможността за индуциране на дестабилизация, мания или хипомания по време на лечение с lamotrigine спрямо плацебо.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Тератогенност:

При проведените изследвания за токсични ефекти върху репродуктивността при животни, след прием на lamotrigine в дози, които многократно надвишават терапевтичните при човека, не се установяват тератогенни ефекти. Въпреки това, тъй като lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата, налице е теоритичен риск за развитие на фетални малформации, в случай че по време на бременността майката е лекувана с фолатен инхибитор.

Мутагенност:

Резултатите от много изследвания за наличие на мутагенен ефект показват, че lamotrigine не носи риск за генома при човека.

Канцерогенност:

В проведени изследвания на lamotrigine за дълъг период от време, при плъхове и мишки, не се установява канцерогенен ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Наименование на помощното вещество	Количество в mg/tablet		
	25 mg	50 mg	100 mg
Calcium carbonate	23,750	47,50	95,0
Low substituted hydroxypropyl cellulose	6,250	12,50	25,0
Aluminium magnesium silicate	3,000	6,00	12,0
Sodium starch glycollate	2,500	5,00	10,0
Povidone K30	0,750	1,50	3,0
Saccharin sodium	0,625	1,25	2,5
Blackcurrant flavour	0,625	1,25	2,5
Magnesium stearate	0,625	1,25	2,5

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °C.

Да се съхранява на защитено от влага място.

Да се пази от пряка слънчева светлина.

6.5. Данни за опаковката

Вторична опаковка:

Първична опаковка на таблетките от
25 mg, 50 mg и 100 mg:

Количество в 1 опаковка:

Картонена кутия.

Блистери от Р/А/С/алуминиево фолио.
30 таблетки.



6.6. Препоръки при употреба

Няма установени.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

Lamictal tabl. disp. 25 mg - № 970 0509
Lamictal tabl. disp. 50 mg - № 2003 0756
Lamictal tabl. disp. 100 mg - № 970 0510

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Lamictal tabl. disp. 25 mg; 100 mg - 17.10.1997 г.
Lamictal tabl. disp. 50 mg - 18.12.2003 г.

10. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Първа регистрация в България – 21 април 1994 г.

11. Дата на (частична) актуализация на текста

Issue 18, 28/07/2004

