

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### EPITRIGINE ЕПИТРИЖИН

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 3968-73, 16.01.09г.

Одобрено: 28/09.12.08

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EPITRIGINE 25 mg tablets

ЕПИТРИЖИН 25 mg таблетки

EPITRIGINE 50 mg tablets

ЕПИТРИЖИН 50 mg таблетки

EPITRIGINE 100 mg tablets

ЕПИТРИЖИН 100 mg таблетки

EPITRIGINE 200 mg tablets

ЕПИТРИЖИН 200 mg таблетки

EPITRIGINE 2 mg dispersible tablets

ЕПИТРИЖИН 2 mg диспергиращи се таблетки

EPITRIGINE 5 mg dispersible tablets

ЕПИТРИЖИН 5 mg диспергиращи се таблетки

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа: ламотрижин (lamotrigine) 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg

Една диспергираща се таблетка съдържа: ламотрижин (lamotrigine) 2 mg и 5 mg

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

##### Описание

##### Таблетки

Светло-жълти, кръгли, плоски таблетки с диаметър 6 мм и маркировка 25,

Светло-жълти, кръгли, плоски таблетки с диаметър 8 мм и маркировка 50,

Светло-жълти, кръгли, плоски таблетки с диаметър 10 мм и маркировка 100,

Светло-жълти, кръгли, плоски таблетки с диаметър 12,5 мм и маркировка 200

##### Диспергиращи се таблетки

Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки с диаметър 6 мм и маркировка 2

Бели или почти бели, овални, двойно-изпъкнали таблетки с размери 5,5 x 11,0 мм и маркировка 5

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Показания



## **Епилепсия**

### **Възрастни:**

- За комбинирано лечение или монотерапия на епилепсия, при фокални или генерализирани пристъпи, вкл. тонично-клонични припадъци;
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

### **Деца от 2-12 години:**

- За комбинирано лечение на епилепсия, при фокални или генерализирани пристъпи, вкл. тонично-клонични припадъци;
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Продуктът не се препоръчва за начална монотерапия при новодиагностицирани пациенти в детската възраст.

След постигане на контрол върху заболяването при комбинирана терапия приемът на съпътстващи антиепилептични продукти може да се прекрати, като се продължи с монотерапия с Epirigine.

## **Биполарно афективно разстройство**

- Възрастни (на и над 18 години)

Epirigine 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**

Продуктът се прилага перорално.

Epirigine таблетки се приемат несдъвкани с малко вода.

Epirigine диспергиращи се таблетки се дъвчат, но могат да се разтварят във вода или да се поглъщат цели с вода.

За определяне на терапевтичната доза при деца трябва да се следи телесното тегло и дозата съответно да се променя.

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

При прекъсване на комбинирано лечение с други антиепилептици с цел установяване на монотерапия с Epirigine или прибавяне на такива към терапията с продукта трябва да се отчита факта, че е възможно повлияване на неговата фармакокинетика.

## **Епилепсия**

### **Възрастни и деца над 12 години:**

#### **Монотерапия:**

Начална доза - 25 mg веднъж дневно за период от 2 седмици, последвана от 50 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици. След това дозата може да се повишава с 50-100 mg на всяка 1-2 седмици до достигане на оптимален клиничен отговор. Поддържащата доза е обикновено 100-200 mg дневно, в един или два приема. Някои пациенти изискват доза от 500 mg.



1. Препоръчвано увеличение на дозата за възрастни пациенти и деца над 12 години

1 и 2 седмица	3 и 4 седмица	Поддържаща доза
25 mg веднъж дневно	50 mg веднъж дневно	100-200 mg в един или два приема; дозата може да се увеличава с 50-100 mg всеки 1-2 седмици

**Допълнителна терапия**

При пациенти, приемащи ензимно-индуциращи антиепилептични продукти с или без други антиепилептични продукти (с изключение на valproate).

Начална доза 50 mg дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 100 mg, разделени на два приема в продължение на 2 седмици. След това дозата се повишава с максимум 100 mg всяка 1-2 седмици до получаване на оптимален отговор. Поддържаща доза – 200-400 mg дневно, по възможност разделена на два приема.

2. Препоръчвано увеличение на дозата на Epirigine за възрастни и деца над 12 години при допълнителна терапия

	1 и 2 седмица	3 и 4 седмица	Поддържаща доза
Valproate с или без други антиепилептици	12,5 mg (25 mg всеки втори ден)	25 mg веднъж дневно	100-200 mg веднъж дневно или на два приема Дозата може да се повишава с 25-50 mg всеки 1-2 седмици
Ензимо-индуциращи антиепилептици* с или без други антиепилептици	50 mg веднъж дневно	100 mg в два приема	200-400 mg веднъж дневно или на два приема Дозата може да се повишава със 100 mg всеки 1-2 седмици

\*phenitoin, carbamazepine, phenobarbital или primidone

Забележка: При пациенти, приемащи антиепилептични продукти, чиито взаимодействия с Epirigine са неизвестни, повишението на дозата е както при пациенти, приемащи valproate.

Началната доза и повишението на дозата не трябва да се надвишават поради риск от обрив.

**Биполарно афективно разстройство**

**Възрастни (над 18 години)**

Поради риск от развитие на обрив не трябва да бъде превишаване началната доза и трябва да се спазват препоръките за повишаване на дозата.

Epirigine 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 на Eipitrigine до поддържаща стабилизираща доза в рамките на период от шест седмици (таблица 3), след което е клинично показано приемът на другите психотропни и/или антиепилептични лекарства да бъде спрян (таблица 4).

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

### 3. Режим на дозиране при повишаване на дозата при пациенти с биполарно афективно разстройство

Схема на лечение	Седмици 1-2	Седмици 3-4	Седмица 5	Таргетна доза на стабилизация(седмица 6) **
Допълваща терапия към лечение с инхибитори на глюкоронирането 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)
Допълваща терапия към лечението 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	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)



<p>Монотерапия с <i>lamotrigine</i> ИЛИ Допълващо лечение при пациенти, приемащи <i>lithium</i>, <i>bupropion</i>, <i>olanzapine</i>, <i>axcarbazerpine</i> или други лекарства, за които е известно, че незначително индуцират или инхибират глюкуронирането на <i>lamotrigine</i></p>	<p>25 mg (веднъж дневно)</p>	<p>50 mg (веднъж дневно или разделено на две дози)</p>	<p>100 mg (веднъж дневно или разделено на две дози)</p>	<p>200 mg (между 100 и 400 mg) (веднъж дневно или разделено на две дози)</p>
---	----------------------------------	--	---	--

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*

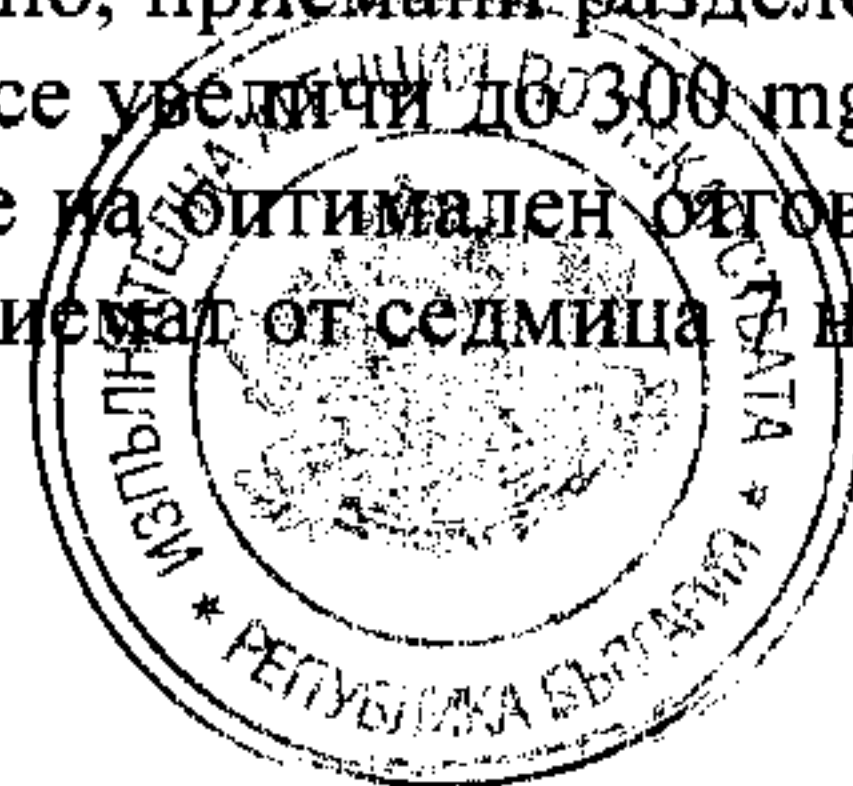
\*\*Таргетната стабилизираща доза ще се промени в зависимост от клиничния отговор

- 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.

- 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* и с други индуктори на глюкуронирането на *lamotrigine*

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 дози за постигане на оптимален отговор е 400 mg/дневно, разделени в две дози, които могат да се приемат от седмица нататък.



- *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 на две дози. В клинични изпитвания 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 (табл. 4).

*4. Режим на дозиране при пациенти с биполарно разстройство след прекъсване на психотропното лечение*

<i>Схема на лечение</i>	<i>Седмица 1</i>	<i>Седмица 2</i>	<i>От седмица 3 нататък*</i>
<i>След спиране на лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate</i>	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	Поддържане на тази доза (200 mg дневно) (разделена в два приема)	Поддържане на тази доза (200 mg дневно) (разделена в два приема)
<i>След спиране на лечение с идуктори на глюкуронирането на lamotrigine, в зависимост от началната доза</i>  <i>Тази схема на дозиране трябва да се използва с:</i> <i>Phenytoin</i> <i>Carbamazepine</i> <i>Phenobarbitone</i> <i>Primidone или с</i>	400 mg 300 mg 200 mg	300 mg 225 mg 150 mg	200 mg 150 mg 100 mg



други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine			
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 и 400 mg)	Поддържане на таргетната доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg дневно) (разделена в два приема) (между 100 и 400 mg)	Поддържане на таргетната доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg дневно) (разделена в два приема) (между 100 и 400 mg)

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

- След спиране на съпътстващо лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate

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

- 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

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

- 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 на 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. На базата на клиничния опит могат да се направят следните препоръки (табл. 5)

### **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



Прибавяне на инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. Valproate, в зависимост от дозата на lamotrigine	200 mg 300 mg 400 mg	100 mg 150 mg 200 mg	Поддържаща доза 100 mg Поддържаща доза 150 mg Поддържаща доза 200 mg	Поддържаща доза 100 mg Поддържаща доза 150 mg Поддържаща доза 200 mg
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	200 mg 150 mg 100 mg	200 mg 150 mg 100 mg	300 mg 225 mg 150 mg	400 mg 300 mg 200 mg
Прибавяне на други психотропни или антиепилептични лекарства с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, напр. Lithium, bupropion, olanzapine, axcarbazepine	Поддържаща таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg/дневно) (между 100-400 mg)	Поддържаща таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg/дневно) (между 100-400 mg)	Поддържаща таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg/дневно) (между 100-400 mg)	Поддържаща таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg/дневно) (между 100-400 mg)

**Спиране на лечението с lamotrigine при пациенти с биполарно афективно разстройство**





Не е наблюдавано увеличение на честотата, тежестта или вида на неблагоприятните реакции след внезапно спиране на lamotrigine спрямо плацебо. Пациентите могат да прекъснат лечението с lamotrigine без постепенно намаляване на дозата.

### **Епилепсия**

#### **Деца 2-12 години**

При пациенти, приемащи valproate с или без други антиепилептици, началната доза на Epirigine трябва да бъде 0,15 mg/kg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, след това 0,3 mg/kg веднъж дневно в продължение на следващите 2 седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 0,3 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален клиничен отговор.

Обичайната поддържаща доза е 1-5 mg/kg дневно в един или два приема, като максималната доза не трябва да надвишава 200 mg/дневно.

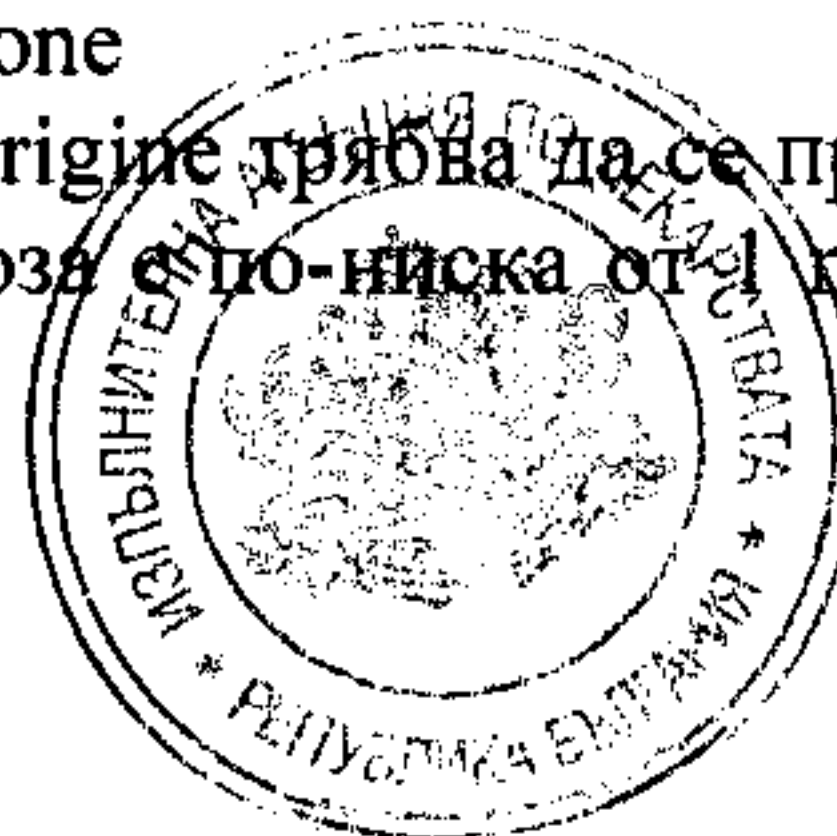
При пациенти, лекувани с ензимно-индуциращи антиепилептични продукти с или без други антиепилептични продукти (с изключение на valproate) началната доза на Epirigine е 0,6 mg/kg дневно в два приема на продължение на 2 седмици, последвани от 1,2 mg/kg в два приема в продължение на следващите две седмици. След това дозата може да се увеличава максимално с 1,2 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален клиничен отговор. Обичайната поддържаща доза е 5-15 mg/kg дневно в два приема; максимална доза 400 mg дневно.

#### **Препоръчвана доза при деца 2-12 години (обща дневна доза в mg/kg) при комбинирана терапия**

	<i>1 и 2 седмица</i>	<i>3 и 4 седмица</i>	<i>Поддържаща доза</i>
	0,15 mg/kg** веднъж дневно	0,3 mg/kg веднъж дневно	Максимално повишение с 0,3 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален отговор на терапията като за подържане контрол над състоянието 1-5 mg/kg (веднъж или два пъти дневно) до максимум 200 mg дневно.
Ензимо-индуциращи антиепилептици * с или без други антиепилептици	0,6 mg/kg в два приема	1,2 mg/kg в два приема	Максимално повишение с 1,2 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален отговор на терапията, като за подържане на контрол на състоянието 5-15 mg/kg (в два приема) до максимум 400 mg дневно

\* phenitoin, carbamazepine, phenobarbital или primidone

\*\* Ако изчислената доза е 1-2 mg дневно, 2 mg Epirigine трябва да се прилагат през ден в първите две седмици. Ако изчислената доза е по-ниска от 1 mg Epirigine не трябва да се прилага.



Началната доза и повишението на дозата не трябва да се надвишават поради риск от обрив.

Вероятно е децата на възраст 2-6 години да изискват доза в горната граница на препоръчаната.

*Деца под 2 години*

Няма достатъчно информация за приложението на продукта при деца под 2 години.

*Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)*

Дозата е същата като при пациенти над 12 години. Фармакокинетиката при тези пациенти не се различава от тази при останалите.

*Чернодробни увреждания*

Началната доза, повишението и максималната доза трябва да се редуцират до 50% при пациенти със средна (Child-Pugh степен B) и 75% при пациенти с тежка (Child-Pugh степен C) чернодробна недостатъчност. Повишението и подържането на дозата трябва да се съобрази с клиничния отговор.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към Epirigine или към помощните вещества в продукта.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

*Кожни реакции*

*Продуктът се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за алергия или кожни обриви при лечение с други антиепилептици, тъй като честотата на несериозни кожни обриви по време на лечението с ламотрижин е около три пъти по-висока сред такива пациенти, в сравнение с пациенти без анамнеза за обриви и алергии. Наблюдавани са кожни обриви в първите 8 седмици на лечението с ламотрижин. В голяма степен те са леки, но въпреки това са докладвани сериозни и дори застрашаващи живота кожни реакции като синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некролиза. Съобщения от проучвания при възрастни посочват честота на сериозните кожни обриви около 1/500, но честотата на обривите, свързани с хоспитализация при деца под 12 години е по-висока (1/300 до 1/100). Средната честота на сериозните кожни реакции като SJS при деца над 12 години е 1 in 1000.*

При децата първоначалната поява на обрива може да се сбърка с инфекция. При поява на обрив и повишена температура по време на първите 8 седмици от лечението при деца, винаги трябва да се има предвид нежелана реакция.

*Допълнително рискът от обриви изглежда е свързан с:*

- *Висока начална доза ламотрижин и превишаване на препоръчаната доза по време на лечението;*
- *Едновременно приемане на valproate.*

При всички пациенти, развили обрив, лечението трябва да бъде прекратено и да не се възстановява, докато не се установи дали не се дължи на активната субстанция.



Пациентът трябва да потърси лекарска помощ ако кожната реакция или подобни симптоми са свързани със свръхчувствителност.

Обривът се съобщава като част от реакциите на свръхчувствителност заедно с треска, лимфаденопатия, оток на лицето или промени в кръвната картина и чернодробните показатели. Симптомите варират по тежест и могат рядко да доведат до дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC синдром) и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че свръхчувствителността може да се прояви и без обрив, а само с треска и лимфаденопатия. *Пациентите трябва да бъдат предупредени да търсят незабавно медицинска помощ ако се развият тези симптоми. Ако пациентите са под наблюдение, лечението трябва да се прекрати в случай, че не се установи друга етиология на проблема.*

#### Прекратяване на лечението

Внезапното прекратяване на лечението може да провокира rebound синдром - гърчове. Затова дозата трябва да се намалява постепенно в продължение на 2 седмици, освен при наложително спиране на лечението (напр. Реакции на свръхчувствителност-обрив).

*Трябва да се имат предвид и потенциални фармакокинетични взаимодействия в случай на промяна на лечението (въвеждане или прекъсване на други антиепилептични лекарства). Ламотрижин може да засили кризите при някои пациенти.*

#### Метаболизиране на фолиевата киселина

Ламотрижин е слаб инхибитор на дихидрофолат-редуктазата и съществува възможност за нарушаване на метаболизма на фолиевата киселина при продължително лечение.

#### Други органи

*Съществуват съобщения в литературата, че тежки гърчове, вкл. статус епилептикус, могат да доведат до рабдомиолиза, мултиорганна дисфункция и дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC), понякога с фатален изход. Подобни случаи са се появили във връзка с употреба на ламотрижин.*

#### Приложение в комбинация с орални контрацептиви

*Комбинацията ethinyloestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) е показала, че намалява нивата на ламотрижин чрез значително увеличаване клирънса. Затова дозата на ламотрижин може да изсиква титриране.*

*Наблюдава се умерено повишаване на клирънса на levonorgestrel и серумните фуликуло-стимулиращ и лутеинизиращ хормони при употреба с ламотрижин. Възможността за повлияване ефекта на контрацептивите не може да бъде изключена. Затова пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават промените в менструалния си цикъл.*



Не са проучвани други перорални контрацептиви и хормоно-заместваща терапия, въпреки че те могат по подобен начин да променят фармакокинетиката на ламотрижин.

#### Бъбречно увреждане

Лечението на пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да става с повишено внимание, тъй като полуживотът на ламотрижин може да бъде удължен в случай на тежко увреждане на бъбречната функция. Трябва да се очаква и натрупване на глюкуронидни метаболити.

#### Чернодробно увреждане

Основен път за елиминиране е чернодробният метаболизъм. Въз основа на фармакокинетични данни при пациенти с чернодробно увреждане, промяна на дозата е препоръчителна в зависимост от тежестта на увреждането (класификация на Child-Pugh).

#### Пациенти, приемащи други лекарства, съдържащи ламотрижин

Ламотрижин не трябва да се приема от пациенти, които в момента се лекуват с други лекарства, съдържащи ламотрижин, без консултация с лекар.

#### Жени в детеродна възраст

Жени в детеродна възраст и по време на бременност трябва да прилагат, когато това е възможно, антиконвулсанти като монотерапия, тъй като има повишен риск от малформации у плода при комбинация с други антиконвулсанти.

#### Суицидни мисли

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.

### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

#### Антиепилептични лекарства

Съществуват съобщения за реакции от страна на централната нервна система като главоболие, гадене, нарушения на виждането, замаяност, двойно виждане и атаксия при пациенти, приемащи carbamazepine след първоначално приемане на ламотрижин. Тези събития отзвучават след намаляване на дозата на carbamazepine.

Въпреки че са докладвани промени в плазмената концентрация на други антиепилептични лекарства, контролирани проучвания не са дали доказателства, че ламотрижин повлиява плазмените им концентрации при едновременен прием.



*In-vitro* проучвания показват, че ламотрижин не измества другите антиепилептици от свързването с плазмените протеини.

#### Хормонални контрацептиви

В проучване на 16 доброволки *steady state* дозата от 300 mg ламотрижин няма ефект върху фармакокинетиката на етинилестрадиоловата съставка на комбинираните контрацептиви. Наблюдавано е умерено повишаване на общия клирънс на левоноргестрел. Измервания на серумните нива на фоликулостимулиращия хормон, лутеинизиращия хормон и естрадиола по време на изследването показват известно намаляване на потискането на овариалната хормонална активност при някои жени. Влиянието на умереното повишаване на клирънса на *levonorgestrel* и промените в серумните ФСХ и ЛХ върху овулаторната активност на яйчниците не е ясно. Ефектът на доза ламотрижин, различна от 300 mg/day не е изследван, както и проучвания на други хормонални препарати не са провеждани.

#### Ефекти на други активни субстанции върху фармакокинетиката на ламотрижин

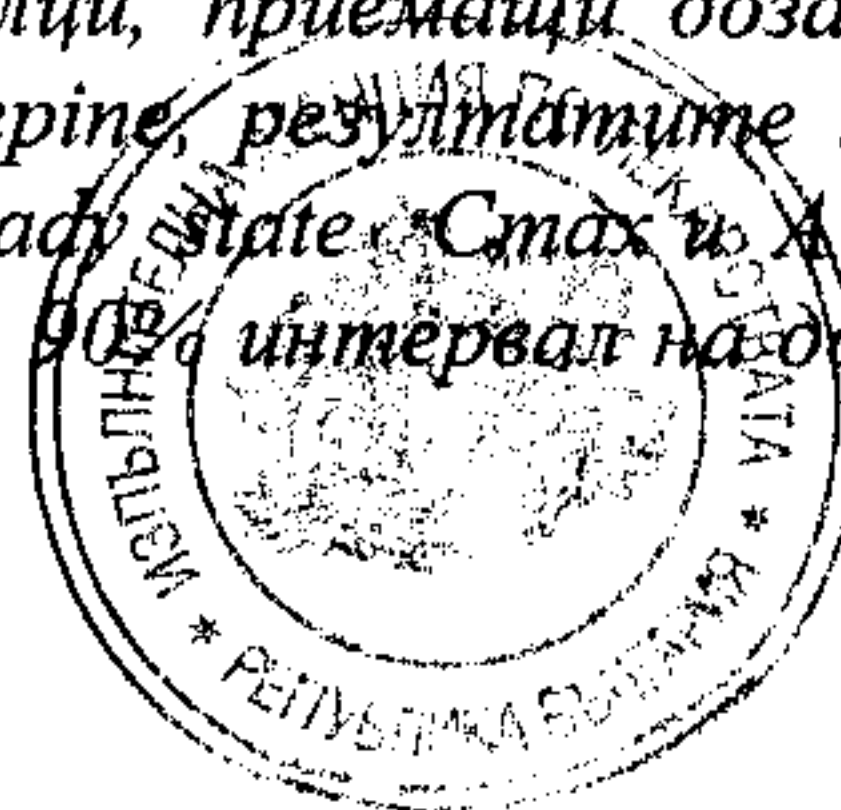
Антиепилептични лекарства, които индуцират лекарство-метаболизиращи ензими (като *phenytoin*, *carbamazepine*, *phenobarbital* и *primidone*) повишават метаболизма на ламотрижин и могат да изискват повишение на дозата му. Полуживотът на ламотрижин се скъсява до 14 часа, а при деца под 12 години – до 7 часа.

*Valproate* намалява метаболизма на ламотрижин и повишава полуживота на ламотрижин близо 2 пъти. Полуживотът на ламотрижин се удължава до около 70 часа, при деца под 12 години - 45-55 часа..

Активни субстанции, които значимо потискат глюкуронирането на ламотрижин	Активни субстанции, които значимо индуцират глюкуронирането на ламотрижин	Активни субстанции, които потискат незначително глюкуронирането на ламотрижин
<i>Valproate</i>	<i>Carbamazepine</i> <i>Phenytoin</i> <i>Primidone</i> <i>Phenobarbital</i> <i>Rifampicine</i> *** <i>Ethinylloestradiol/Levonorgestrel combination</i> *	<i>Lithium</i> <i>Vipropion</i> <i>Olanzapine</i> <i>Oxcarbazepine</i> **

\*Други орални контрацептиви и хормоно-заместваща терапия не са проучвани, въпреки че могат по подобен начин да повлияят фармакокинетиката на ламотрижин.

\*\*В проучване върху здрави възрастни доброволци, приемащи доза от 200 mg дневно ламотрижин и 1200 mg дневно *oxcarbazepine*, резултатите показват, че сравнени с плацебо, средните стойности за *steady state* *C<sub>max</sub>* и *AUC* (0-24) на ламотрижин са намалени с 2% и 8%, съответно. 90% интервал на достоверност



показва, че разликите са били между -22% и +8% за AUC(0-24) и -15% и +15% за Стах. Нежелани реакции са докладвани по-често при oxcarbazepine и ламотрижин, отколкото само при монотерапия. Най-честите нежелани реакции са главоволие, замаяване, гадене и сомнолентност.

\*\*\*При проучване на 10 здрави възрастни мъже, rifampicine повишава клирънса и скъсява полуживота на ламотрижин.

#### Хормонални контрацептиви

При проучване върху 16 жени доброволки, 30 mcg ethinyloestradiol/150 mcg levonorgestrel в комбиниран продукт водят до около двойно повишение на общия клирънс на ламотрижин, а оттам – до средно 52% и 39% намаляване на AUC и Стах, респективно. Серумните концентрации на ламотрижин постепенно се повишават по време на седмицата, през която се прави почивка от контрацептива с пре-дозови концентрации в края на тази седмица около два пъти по-високи, отколкото по време на приемането на контрацептива.

Ако терапевтичният ефект на ламотрижин е неубедителен, въпреки че приспособяване на дозата е било направено, трябва да се обсъди прилагането на друг метод за контрацепция.

Клиницистите трябва да приложат подходящ подход при жени, започващи или приключващи приема на орални контрацептиви по време на лечението с ламотрижин.

#### Антипсихотични активни субстанции

Фармакокинетиката на лития след прием на 2 g безводен литиев глюконат два пъти дневно за шест дни от 20 здрави доброволци не е повлияна от прием на ламотрижин 100 mg дневно.

Многократен перорален прием на bupropion не е имал статистически значим ефект върху фармакокинетиката при еднократна доза ламотрижин. In vitro проучвания върху 12 доброволци показват слабо повишение на AUC на ламотрижин глюкуронида.

In vitro проучвания показват, че образуването на първичния метаболит на ламотрижин, 2-N-глюкуронида, е повлияно незначително от amitriptyline, bupropion, clonazepam, haloperidol или lorazepam. Данните от метаболизма на bupropion от човешки чернодробни микросоми показват, че ламотрижин не намалява клирънса на активните субстанции, елиминирани предимно то CYP2D6. Резултати от in vitro експерименти също показват, че повлияването на клирънса на ламотрижина от clozapine, fluoxetine, phenelzine, risperidone, sertraline или trazodone е малко вероятно. Въпреки това, докладвани са случаи, при което sertraline може да повиши токсичността на ламотрижин чрез повишаване на плазмената му концентрация.

#### Фолиева киселина

По време на продължително приемане на ламотрижин не са установени значими промени в концентрацията на хемоглобина, обема на еритроцитите или серума или



концентрацията на фолиева киселина в червените кръвни клетки до 5 години от лечението.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### Общ риск от антиепилептични лекарства

*Жени в детеродна възраст трябва да се посъветват със специалист. Когато жената планира забременяване трябва да се разгледа необходимостта от антиепилептично лечение. Внезапно спиране на антиепилептичната терапия трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до гърчове със сериозни последици за жената и нероденото дете.*

*Рискът от вродени малформации се повишава с около 3% при поколение на майки, лекувани с антиепилептици в сравнение с общата популация. Най-често докладваните дефекти са заешка устна, сърдечносъдови малформации и дефекти на нервните пътища.*

*Лечение с повече антиепилептици се свързва с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапия и затова тя трябва да бъде използвана, когато е възможно.*

##### Риск, свързан с ламотрижин

Епидемиологични проучвания, включващи около 2000 жени, приемали ламотрижин по време на бременността, не могат да изключат повишен риск от вродени малформации. Един регистър докладва повишена честота на заешка уста. Други данни не потвърждават това. Проучвания при животни са показали токсичност, свързана с развитието на плода.

Ако лечението с ламотрижин е необходимо по време на бременността, се препоръчва най-ниската възможна доза.

Ламотрижин има лек потискащ ефект върху дихидрофолат-редуктазата и може теоретично да доведе до повишен риск от ембрио-фетално увреждане от намаляването на фолиевата киселина. Трябва да се обсъди приемането на фолиева киселина при планиране на бременност и по време на ранната бременност.

Физиологичните промени по време на бременност може да променят нивата на ламотрижин и/или лечебния му ефект. Има съобщения за ниски плазмени нива на ламотрижин по време на бременност. При бременни жени трябва да се осигури подходящо клинично поведение по време на лечение с ламотрижин.

##### Кърмене

Информацията за употребата на ламотрижин по време на кърменето е ограничена.

Ламотрижин се екскретира в майчиното мляко и може да достигне до серумни концентрации у кърмачето, които са в терапевтичния обхват на тези при майката. По тази причина майките трябва да кърмят само след внимателна преценка на риска и ползата за детето или да престанат да кърмят. Ако детето се кърми, то трябва да бъде наблюдавано за възможни ефекти.



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

По време на лечението с ламотрижин (специално при уточняване на дозата или комбинирана терапия) може да се наруши възможността за реакция. Това трябва да се има предвид когато се извършват дейности с повишена концентрация на вниманието, в т. ч. при шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите реакции са изброени по честота, използвайки следната класификация: много често ( $>1/10$ ), често ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), нечесто ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), редки ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ) и много редки ( $<1/10\ 000$ ).

##### Нарушения на кръвна и лимфна системи

Много редки ( $<1/10000$ ) – нарушения в кръвната картина, вкл. неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия и агранулоцитоза;

##### Нарушения на имунната система

Много редки – синдром на свръхчувствителност (треска, лимфаденопатия, едем на лицето, ангиоедем, кръвни и чернодробни реакции).

##### Психични нарушения

Чести ( $>1/100$ ) – възбудимост;

Нечести ( $>1/1000$ ) – агресивност;

Много редки – тикове, халюцинации, обърканост;

##### Нарушения на централната и периферна нервна система

Много често ( $>1/100$ ) – главоболие, замаяване;

Чести – атаксия, тремор, нистагъм, безсъние, сънливост;

Редки ( $<1/10000$ ) – тревожност, неустойчивост, нарушения на движенията, обостряне на съществуващ синдром на Паркинсон, екстрапирамидни реакции, хореоатетоза, повишение честотата на пристъпите;

##### Нарушения на сензорните органи

Много често – диплопия, замъглено виждане;

Редки – конюнктивит.

##### Стомашночревни нарушения

Чести – гадене, повръщане, диария;

##### Хепатобилиарни нарушения

Много редки – повишено ниво на чернодробните ензими, чернодробна дисфункция, чернодробна недостатъчност;

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много често – кожен обрив, обикновено макуло-папуларен;

Редки – синдром на Stevens-Johnson;

Много редки – токсична епидермална некролиза;





Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан  
Много редки – лупусо-подобни реакции.

Общи нарушения  
*Чести – астения.*

Екзантем е докладван в 10% от пациентите, използващи допълнително ламотрижин, в сравнение с 5%, използващи плацебо. В 2% от пациентите това е наложило спиране на лечението. Кожни обриви, обикновено макуло-папуларни, се появяват най-често в първите 8 седмици от начало на лечението и са обратими със спиране на лечението.

В редки случаи са докладвани потенциално фатални кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell). Кожни реакции са докладвани и като част на синдрома на свръхчувствителност, свързани с променливи системни симптоми (треска, лимфаденопатия, лицев едем, промени на кръвта и черния дроб, дисеминирана вътресъдова коагурация (DIC), мулти-органна недостатъчност).

*Чернодробна дисфункция обикновено настъпва във връзка с реакции на свръхчувствителност, но са докладвани редки случаи, при които чернодробните реакции настъпват без ясни признаци на свръхчувствителност.*

*Има съобщения за влошаване на симптомите по време на лечението с ламотрижин при пациенти с болестта на Паркинсън, както и редки съобщения за екстрапирамидни реакции и хореоатетоза при пациенти без предхождащо заболяване.*

Кръвните промени в таблицата по-горе настъпват във връзка или независимо от синдрома на свръхчувствителност.

Централно-нервни ефекти като замайване, атаксия, двойно виждане, замъглено виждане и гадене се появяват по-често при пациенти на carbamazepine, които получават ламотрижин като допълнителна терапия. Тези реакции отзвучават след намаляване на дозата на carbamazepine.

#### **4.9. Предозиране**

##### Симптоми

*Докладван е прием на дози 10-20 пъти над максималната терапевтична доза. Предозирането води до симптоми като нистагъм, атаксия, нарушено съзнание и кома. Поглед да се появят промени в ЕКГ (слабо разширение на QRS-комплекса и удължаване на PR-интервала).*



## Лечение

Пациентът трябва да се настани в болница и да му се приложи подходящо поддържащо лечение. При ннужда трябва да се направи стомашна промивка.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

#### **АТС код N03A X09**

Lamotrigine е фенилтриазин без химическа връзка с традиционните антиепилептици.

Според фармакологични проучвания, Lamotrigine е блокер на волтажните натриеви канали. Той блокира волтажно-зависимите задържащи репетитивни импулси в невроните, потиска патологичното отделяне на глутамат (аминокиселина, която играе основна роля в генерирането на епилептичните гърчове) и глутамат-предизвиканото разрушаване на акционните потенциали.

В изследвания за централно-нервните ефекти на продукта, резултатите от доза 240 mg Lamotrigine, приложени на здрави доброволци, не се различават от плацебо, докато 1000 mg phenitoin и 10 mg diazepam сигнификантно увреждат фината визуална моторна координация и очните движения, нарушават равновесието и водят до седативни ефекти.

В друго изследване, единична орална доза от 600 mg carbamazepine сигнификантно уврежда фината визуална моторна координация и очните движения, нарушава равновесието и сърдечната честота, докато резултатите от Lamotrigine в дози от 150 mg и 300 mg не се различава от плацебо.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### *Абсорбция*

Lamotrigine се резорбира бързо и пълно без сигнификантен first-pass ефект. Пикова плазмена концентрация настъпва средно 2,5 h след перорален прием. Времето до максималната концентрация леко се забавя след хранене, но резорбцията не се повлиява. Фармакокинетиката е линейна до 450 mg, най-високата орална доза, която е изследвана. Съществува интер-индивидуална вариация в равновесна (steady-state) концентрация, но в индивидуалната концентрация вариациите са много слаби.

#### *Дистрибуция*

Свързането с плазмените протеини е около 55%. Изместването от плазмените протеини не е вероятно да причини токсичност. Обемът на дистрибуция е 0,92 до 1,22 l/kg.

#### *Метаболизъм*

Главният метаболит е N-глюкоронид, който съставлява 65% от дадената доза и се отделя от урината.

Ензимната система, която метаболизира Lamotrigine до неговите главни метаболити, принадлежи към UDP глюкорунил трансферазата (УДФ). До умерено ниво продуктът индуцира свой собствен метаболизъм, който води до 25% намаляване на полуживота в условията на равновесна концентрация в дози от 150 mg два пъти дневно.



### *Елиминация*

Средният клирънс при steady state е  $38 (\pm 14)$  ml/min. Lamotrigine се екскретира главно през урината във вид на метаболити. По-малко от 10% се излъчва непроменен през урината. Само 2% се открива във фецеса. При здрави хора полуживотът му е 24-30 часа. В изследване с малък брой болни от синдром на Gilbert средният клирънс е намален с 32%.

Полуживотът на продукта се влияе силно от приема на други антиепилептици. Когато се приемат едновременно ензимно-индуциращи продукти като carbamazepine и phenitoin, полуживотът на продукта се редуцира до около 14 часа, докато при прием на ензимно-инхибиращи продукти като valproate, полуживотът се повишава до 70 часа.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Фармакокинетичният анализ показва, че при млади пациенти и такива в напреднала възраст не се наблюдават клинично значими разлики. След единична перорална доза клирънсът намалява с 12% от 35 ml/min при 20 годишни до 31 ml/min при 70 годишни. Намалението след 48 седмично лечение е 10% (от 41 до 37 ml/min) между млади и пациенти в напреднала възраст. Фармакокинетиката на Lamotrigine е изследвана при 12 здрави доброволци след единична доза от 150 mg. Клирънсът при възрастни ( $0,39$  ml/min/kg ) лежи между стойностите 0,31 до 0,65 mg/ml/kg в 9 изследвания при възрастни пациенти след единични дози от 30 до 450 mg.

### *Деца*

Клирънсът, съобразен с телесното тегло, е по-висок при деца на 12 години и по-нисък от този при възрастни, с най-високи стойности при деца под 5 години. Полуживотът на Lamotrigine е по-кратък при деца, отколкото при възрастни със 7 часа, когато е приет с ензимно-индуциращи продукти като carbamazepine и phenitoin и със стойност от 45-50 часа, когато е приет с valproate.

### *Пациенти с бъбречна недостатъчност*

Няма информация за фармакокинетиката на пациенти с бъбречна недостатъчност. Резултати от изследване с еднократна доза показват, че тя не се повлиява, но плазмената концентрация на главния метаболит се увеличава почти осем пъти поради редуцираната бъбречна функция.

### *Пациенти с увредена чернодробна функция*

Изследване с единична доза Lamotrigine е проведено при 24 пациента с различно степенно увреждане на чернодробната функция и 12 здрави доброволци за контрол. Средният клирънс на продукта е 0,31, 0,24, 0,10 ml/min/kg у пациенти със степен А, В и С (класификация на Child-Pugh) на чернодробна недостатъчност, сравнено с 0,34 ml/min/kg при контролната група. При пациенти със степен В и С трябва да се прилагат редуцирани дози.

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

Няма данни за мутагенност при проведени тестове. Продължителни изследвания у плъхове и мишки не показват канцерогенност. Lamotrigine е слаб инхибитор на



дихидрофолат-редуктазата. Съществува теоретичен риск за малформации на плода при майки, лекувани с фолатни инхибитори по време на бременността.

Въпреки това, изследвания на репродукцията у животни не показват тератогенност дори когато се прилагат дози, надвишаващи човешките терапевтични дози.

Според изследвания при опитни животни Lamotrigine не повлиява фертилността.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

*Помощните вещества в една таблетка* са магнезиев карбонат, целулоза микрокристална, повидон, жълт оцветител смес /лактоза монохидрат, жълт железен оксид/, кросповидон, магнезиев стеарат.

*Помощните вещества в една диспергираща се таблетка* са магнезиев карбонат, целулоза, микрокристална, повидон, кросповидон, магнезиев стеарат, хидроксипропилцелулоза, ароматизиращо вещество, захарин натрий, гуарова гума.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Epitrigine таблетки 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg – 3 /три/ години

Epitrigine диспергиращи се таблетки 2 mg и 5 mg - 2 /две/ години

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

При температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. Данни за опаковката**

Epitrigine таблетки 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg по 10 в блистер от PVC/AL фолио, 3 блистера в кутия

Epitrigine диспергиращи се таблетки 2 mg и 5 mg по 10 в блистер от PVC/PVDC/AL фолио, по 3 блистера в кутия

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Актавис” ЕАД

ул. “Атанас Дуков” № 29

1407 София, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

Epitrigine таблетки 25 mg - 20050165

Epitrigine таблетки 50 mg - 20050166

Epitrigine таблетки 100 mg - 20050167



Ерїтргїне таблетки 200 mg- 20050168

Ерїтргїне диспергїращї се таблетки 2 mg- 20050163

Ерїтргїне диспергїращї се таблетки 5 mg- 20050164

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

29.03.2005

**10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Декември 2008 г.

