

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4269-71, 19.02.09
Одобрено:	28/09.12.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Латрижил 25 mg, диспергиращи се таблетки
Latrigil 25 mg, dispersible tablets

Латрижил 50 mg, диспергиращи се таблетки
Latrigil 50 mg, dispersible tablets

Латрижил 100 mg, диспергиращи се таблетки
Latrigil 100 mg, dispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Латрижил 25 mg
Една диспергираща се таблетка съдържа 25 mg ламотрижин.

Латрижил 50 mg
Една диспергираща се таблетка съдържа 50 mg ламотрижин.

Латрижил 100 mg
Една диспергираща се таблетка съдържа 100 mg ламотрижин.

За пълния списък на помощни вещества, виж т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Латрижил 25 mg : бяла, кръгла, плоска диспергираща се таблетка, с маркировка "25" върху едната страна.

Латрижил 50 mg : бяла, кръгла, плоска диспергираща се таблетка, с маркировка "50" върху едната страна.

Латрижил 100 mg : бяла, кръгла, плоска диспергираща се таблетка, с маркировка "100" върху едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- При ЕПИЛЕПСИЯ:

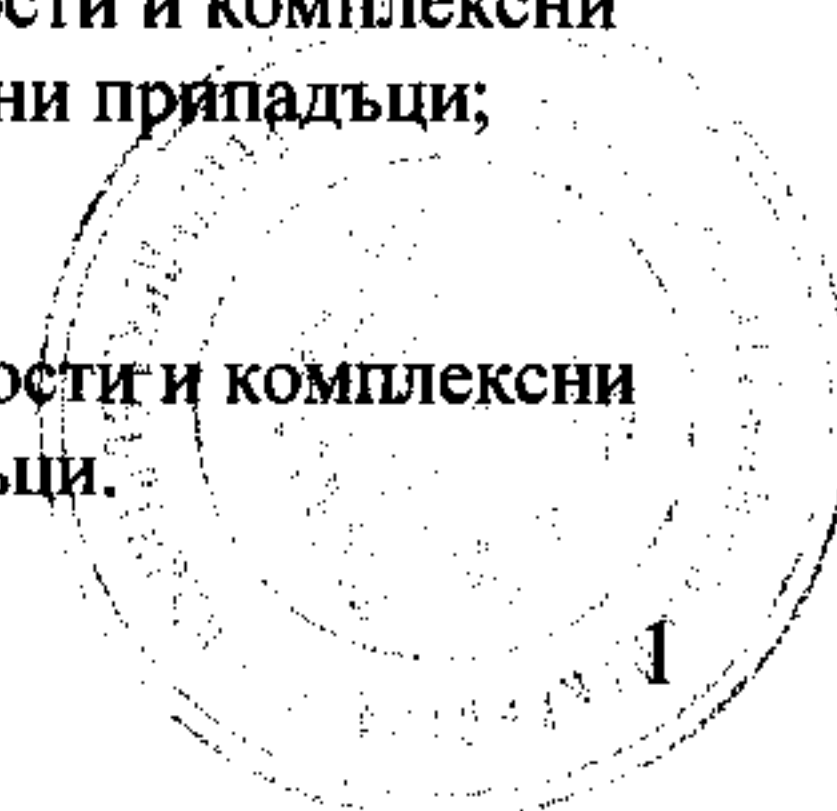
Възрастни и пациенти над 12 г:

Монотерапия при парциални пристъпи, вторично генерализирани и първично-генерализирани припадъци.

Комбинирана терапия при първично-генерализирани припадъци, прости и комплексни парциални (фокални) пристъпи и вторично генерализирани тонично-клонични припадъци; Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut

Деца от 2 до 12 г.:

Комбинирана терапия при първично-генерализирани припадъци, прости и комплексни парциални пристъпи и вторично генерализирани тонично-клонични припадъци.



- **При БИПОЛЯРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО:**
Latrigil е показан при пациенти на и над 18 г. за предотвратяване на суицидни епизоди при пациенти с биполярно афективно разстройство, които имат предимно депресивни епизоди. Не е показан за интензивно лечение на манийни или депресивни епизоди.

Терапията с този лекарствен продукт, трябва да бъде назначена само от невролог или детски невролог с опит в лечението на епилепсия, или да бъде прилаган в отделенията по неврология и подобни отделения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Трябва да бъде проследявано теглото на пациента в детска възраст за постигане на поддържащата доза, и дозата да бъде адаптирана при поява на промени в теглото. Ако предписаната доза на ламотрижин (напр. за деца или пациенти с увредена чернодробна функция) е по-ниска от съдържанието на една диспергираща се таблетка, съдържаща различни дози лекарство и не може да бъде постигната с половин диспергираща се таблетка от 5 mg, дозата която се прилага трябва да се постигне с най-ниския възможен брой цели/половин таблетки.

При спиране на комбинирана антиепилептична лекарствена терапия и преминаване към монотерапия с ламотрижин или при включване на други антиепилептични лекарства в терапевтична схема, съдържаща ламотрижин, трябва да бъде обмислен възможния ефект, върху фармакокинетиката на различни лекарствени вещества, вкл. ламотрижин (вж. т. 4.5)

Началната доза и последващото и повишаване не трябва да бъде превишавано за да се намали риска от поява на обриви (вж. т.4.4)

Възрастни и пациенти над 12 г.

Монотерапия (виж Табл. 1)

Началната доза на ламотрижин при монотерапия е 25 mg/дневно, веднъж на ден за период от 2 седмици, последвана от 50 mg/дневно, веднъж на ден за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с максимум 50-100 mg, на всеки 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg/дневно, веднъж на ден или разделена в 2 приема. При някои пациенти е необходима доза от 500 mg/дневно за постигане на желанния отговор.

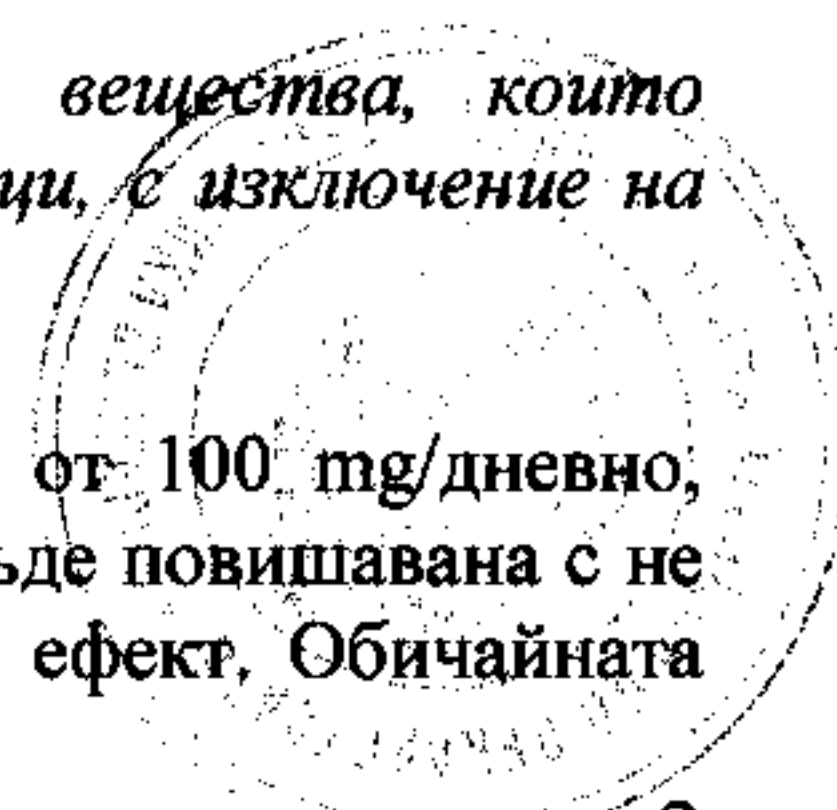
Комбинирана терапия към други антиепилептични лекарства (вж. Табл. 1)

Пациенти, приемащи valproate с или без други антиепилептични лекарства (вж. т. 4.5)

Началната доза е 25 mg през ден за период от 2 седмици, последвано от 25 mg/дневно, веднъж на ден за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с не повече 25-50 mg, на всеки 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg/дневно, веднъж на ден или разделена в 2 приема. При някои пациенти е необходима доза от 500 mg/дневно за постигане на желанния отговор.

Пациенти, приемащи други антиепилептици или други лекарствени вещества, които индуцират метаболизма на ламотрижин с или без други антиепилептици, с изключение на валпроати (вж. т. 4.5)

Началната доза е 50 mg през ден за период от 2 седмици, последвано от 100 mg/дневно, разделена в 2 приема за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с не повече от 100 mg, на всеки 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната



поддържаща доза е 200-400 mg/дневно, разделена в 2 приема. При някои пациенти е необходима доза от 500-700 mg/дневно за постигане на желаня отговор.

Пациенти, приемащи oxcarbazepine без други лекарствени вещества, влияещи върху метаболизма на ламотрижин (вж.т. 4.5)

Началната доза е 25 mg/дневно, веднъж на ден за период от 2 седмици, последвано от 50 mg/дневно, веднъж на ден за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с не повече от 50-100 mg, на всеки 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg/дневно, веднъж на ден или разделена в 2 приема.

Таблица 1

Препоръчителна терапевтична схема на дозиране на ламотрижин за лечение на епилепсия при възрастни и подрастващи (обща дневна доза в mg/дневно)

Схема на лечение	Седмица 1 + 2	Седмица 3 + 4	Поддържаща доза
Монотерапия	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или разделена в 2 приема) до постигане на поддържащата доза, дневната доза може да се повишава с не повече от 50-100 mg на всеки 1 до 2 седмици
Комбинирана терапия към oxcarbazepine без други ензимни-индуктори или инхибитори	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или разделена в 2 приема) до достигане на поддържащата доза, дневната доза може да се повишава с не повече от 50-100 mg на всеки 1 до 2 седмици
* напр. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone или други ензимни индуктори (вж. т. 4.5)			

Деца на възраст от 2 до 12 години

Допълваща терапия към други антиепилептични лекарства(вж. Табл. 2)

Деца, приемащи valproate с /или без други антиепилептични лекарства

Началната доза на ламотрижин е 0.15 mg/kg/24ч веднъж дневно за период от 2 седмици, последвано от 0.3 mg/kg/24ч, веднъж на ден за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с не повече от 0.3 mg/kg на всеки 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 1-5 mg/kg/24ч, приемана веднъж дневно или разделена в 2 приема, с максимална доза от 200 mg/дневно.

Деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарства или други ензим-индуциращи лекарствени вещества с/без други антиепилептични лекарства, с изключение на valproate

Началната доза на ламотрижин е 0.6 mg/kg/24ч веднъж дневно разделена в 2 приема за период от 2 седмици, последвано от 1.2 mg/kg/24ч, разделена в 2 приема за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с максимум 1.2 mg/kg всяка 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 5-15 mg/kg/24ч, разделена в 2 приема, с максимална доза от 400 mg/дневно.

Деца, приемащи oxcarbazepine без ензим-индуциращи или ензим-инхибиращи лекарствени вещества

Началната доза на ламотрижин е 0.3 mg/kg/24ч, веднъж на ден или разделена в 2 приема за период от 2 седмици, последвано от 0.6 mg/kg/24ч, веднъж на ден или разделена в 2 приема за период от 2 седмици. След това, дозата може да бъде повишавана с не повече от 0.6 mg/kg на всеки 1 до 2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 1-10 mg/kg/24ч, разделена в 2 приема, с максимална доза от 200 mg/дневно.

Таблица 2

Препоръчителна терапевтична схема на дозиране на ламотрижин за комбинирано лечение при деца от 2 до 12 години (обща дневна доза в mg/kg телесно тегло/ден)

Схема на лечение	Седмица 1+2	Седмица 3 + 4	Поддържаща доза
Допълваща терапия с oxcarbazepine с или без други ензимни индуктори или ензимни инхибитори	0.3 mg/kg (веднъж дневно или разделена в 2 приема)	0.6 mg/kg (веднъж дневно или разделена в 2 приема)	1-10 mg/kg (веднъж дневно или разделена в 2 приема) до достигане на поддържащата доза, дневната доза трябва да се повишава с максимум 0.6 mg/kg на всеки 1 до 2 седмици, до достигане на максимална доза от 200 mg/дневно.
* напр. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone или други ензимни индуктори (вж. т. 4.5)			
**ЗАБЕЛЕЖКА: Ако изчислената дневна доза е по-малка от 2.5 mg, не трябва да бъдат прилагани Lamotrigin диспергиращи таблетки, В зависимост от телесното тегло на детето може да е невъзможно да се проведе схемата на титриране с наличните лекарствени форми със съответните лекарствени дози на този лекарствен продукт			

При някои пациенти на възраст от 2 до 6 години може да бъде необходимо прилагане на най-висока терапевтична поддържаща доза.

При пациенти деца с телесно тегло под 17 kg, е невъзможно да бъде приложена точната начална доза дори и с възможно най-ниската лекарствена доза на този лекарствен продукт (що се отнася до комбинирана терапия при лечение с valproate)

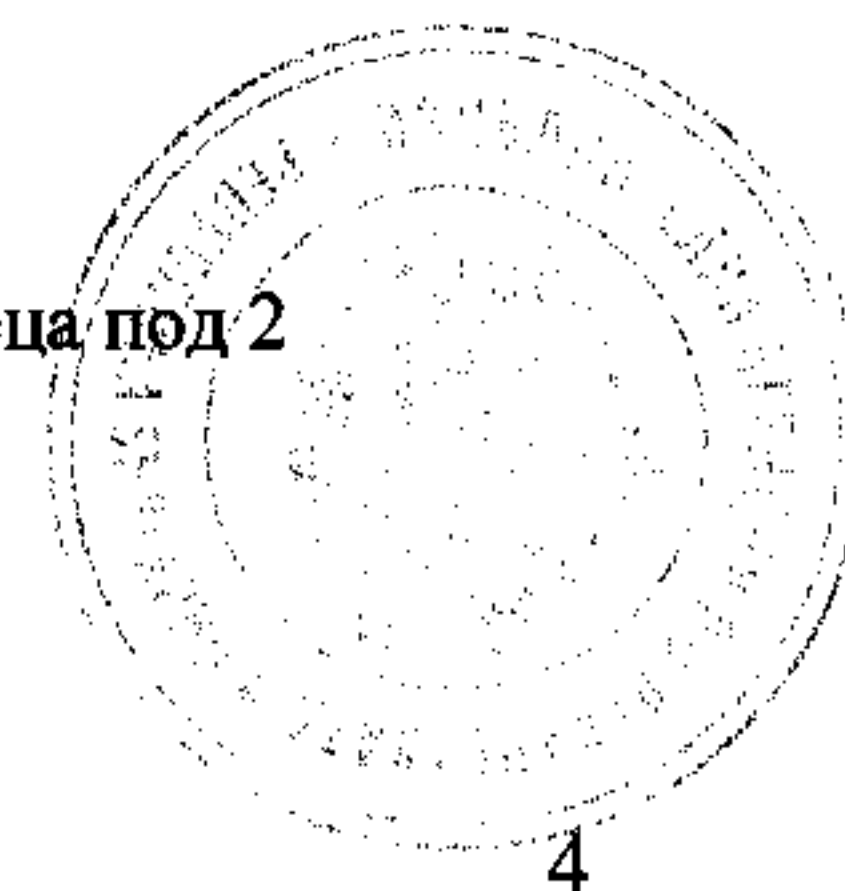
При пациенти приемащи антиепилептични лекарства, където фармакокинетичните взаимодействия с ламотрижин са все още неизвестни, се препоръчва повишаване на дозата, както при приложение на ламотрижин съвместно с конкурентен valproate, като дозата се повишава до постигане на оптимален ефект.

Специални групи пациенти

Деца под 2 годишна възраст

Няма достатъчно налична информация за приложението на ламотрижин при деца под 2 годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст (>65 годишна възраст):



Не е необходимо адаптиране на дозата, различна от препоръчаната схема на дозиране. Фармакокинетиката на ламотрижин при тази възрастова група, не се различава значително от тази при възрастната популация.

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

Началната, поддържащата и повишаването на дозата трябва да бъдат общо редуцирани с приблизително 50% при пациенти с компенсирана (Child-Pugh степен В) и с 75% при пациенти с декомпенсирана (Child-Pugh клас С) чернодробна недостатъчност. Повишаването на дозата и поддържащата доза трябва да бъдат адаптирани в зависимост от клиничния отговор.

В зависимост от дозирането, е възможно да не се постигне препоръчителната доза с наличните лекарствени форми със съответните лекарствени дози на този лекарствен продукт при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. т.5.2.).

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Прилагането на ламотрижин при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да е с особено внимание. При пациенти в терминален стадий на бъбречна недостатъчност, началната доза на ламотрижин трябва да бъде съобразена с едновременното приемане на други лекарствени продукти; една намалена поддържаща доза може да бъде ефективна при пациенти със значима функционална бъбречна недостатъчност (вж. т.4.2 и 5.2).

Жени приемащи хормонални контрацептиви

(а) Начало на терапията с ламотрижин при пациенти, които вече приемат хормонални контрацептиви:

Независимо, че е наблюдавано повишаване на клирънса на ламотрижин от пероралните контрацептиви (вж. т.4.4. и т. 4.5), не е необходимо адаптиране на указанията за увеличение на препоръчаната доза за ламотрижин единствено заради употребата на хормонални контрацептиви. Повишаването на дозата трябва да става съгласно препоръчителните терапевтични схеми (вж. Таблица 1).

(б) Начало на терапията с хормонални контрацептиви при пациенти приемащи вече поддържаща доза ламотрижин и **НЕ**-приемащи индуктори/инхибитори на ламотрижин глюкорунидаза :

Възможно е да се наложи до двукратно увеличение на поддържащата доза на ламотрижин, в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (вж. т.4.4. и т. 4.5).

(с) Прекратяване на приема на хормонални контрацептиви при пациенти приемащи вече поддържаща доза ламотрижин и **НЕ**- приемащи индуктори/инхибитори на ламотрижин глюкорунидаза:

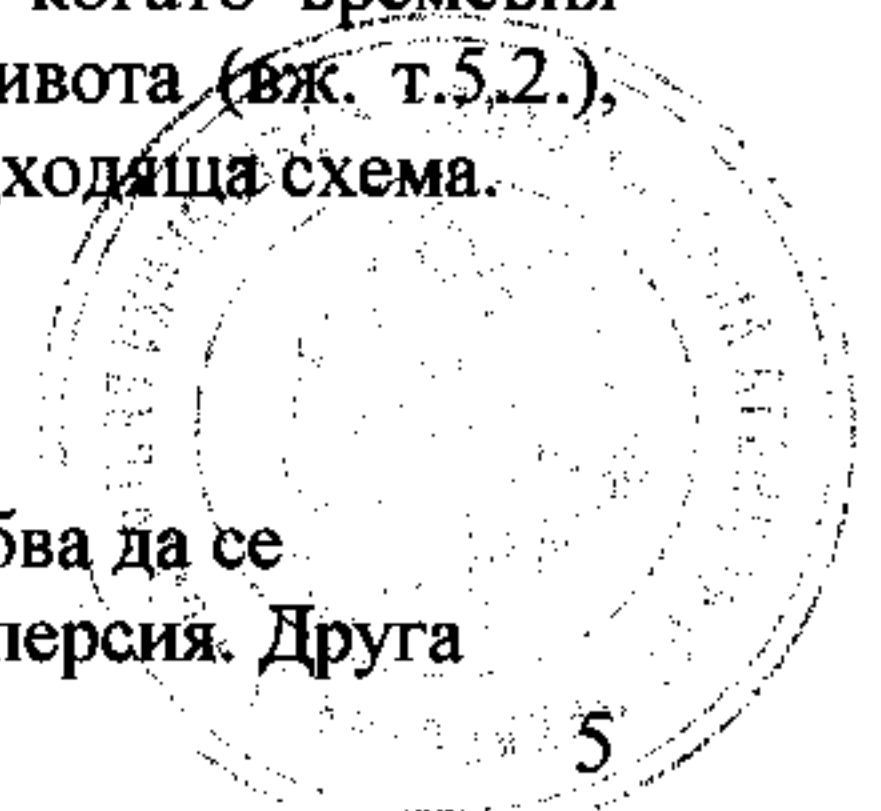
Възможно е да се наложи до 50% намаление на поддържащата доза на ламотрижин, в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (вж. т.4.4. и т. 4.5).

Подновяване на терапията

Необходимостта от увеличаване на поддържащата доза, трябва да бъде обмислена внимателно, при подновяване на терапията с ламотрижин при пациенти, при които е прекратена, тъй като рискът от сериозен обрив се асоциира с високата начална доза и превишаването на препоръчителното повишаване на дозата на ламотрижин (вж. т.4.4.). Колкото по-голям е интервала от време на приемане на предната доза, толкова по-добре трябва да бъде обмислено повишаването на поддържащата доза на ламотрижин. В повечето случаи, когато времевия интервал от прекратяването на приема на ламотрижин превишава 5 полуживота (вж. т.5.2.), дозата на ламотрижин трябва да бъде увеличена до поддържащата доза по подходяща схема.

Начин на приложение

Непосредствено преди прилагане, диспергиращите таблетки ламотрижин трябва да се диспергират в достатъчно количество вода до получаването на хомогенна дисперсия. Друга



възможност е таблетките да бъдат приемани цели или да се сдъвчат. Препоръчително е таблетките да се приемат по едно и също време на деня, преди или след хранене.

За дозировки, които не могат да се постигнат практически с лекарствена форма съдържаща съответна доза лекарство, съществуват и други лекарствени форми съдържащи различни лекарствени дози на този лекарствен продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ламотрижин или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

Кожни реакции

Описват се нежелани кожни реакции, които са се появили, в повечето случаи, през първите 8 седмици след началото на терапията с ламотрижин. Повечето от кожните обриви са умерени и показват склонност към самоограничаване. Сериозни кожни обриви вкл. Stevens Johnson syndrome (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) са били съобщавани рядко, (вж. т.4.8). При възрастни пациенти, участници в клинични изпитвания лекувани с общоприетите препоръчвани дозировки, са наблюдавани сравнително сериозни инциденти с кожни обриви в 1 на 500 случая, но изследванията подсказват, че инцидентите с обриви свързани с хоспитализация при деца под 12 годишна възраст са много повече (1/300 до 1/100). Приблизителният брой на сериозни инциденти с кожни обриви като Stevens Johnson синдром (SJS), които са описани при възрастни и подрастващи са 1 на 1000.

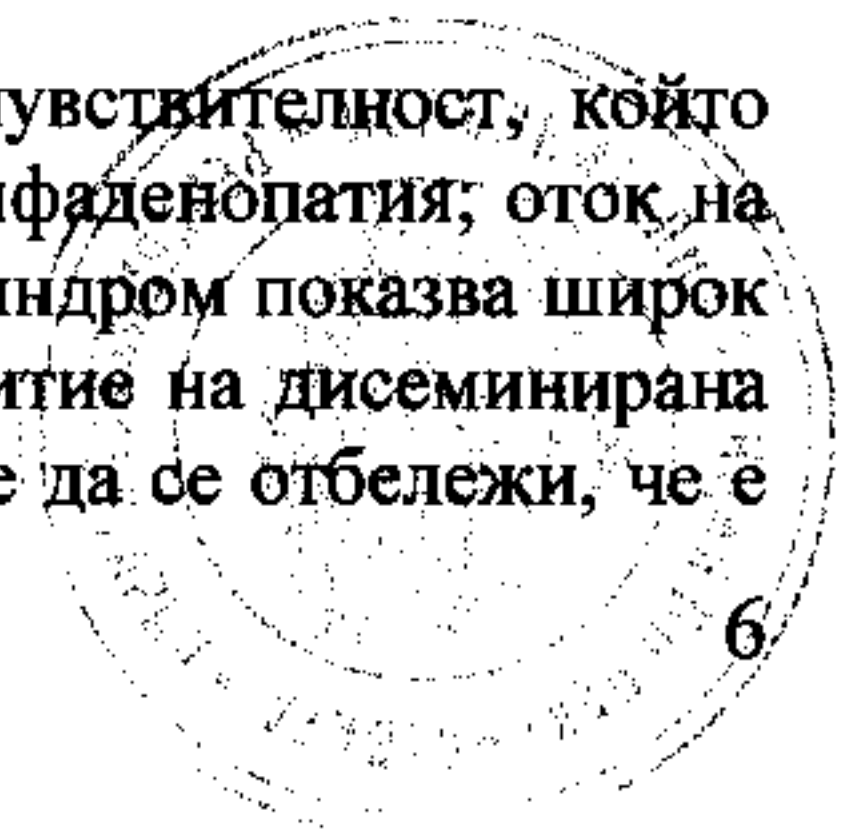
Първите прояви на обрива при деца, може да се приеме погрешно за инфекция. Лекарите трябва да имат предвид възможността за реакция към лекарственото вещество при деца, които развиват симптоми на обрив и фебрилитет през първите 8 седмици на лечението.

В допълнение, общия риск от поява на обрив вероятно е силно свързан с :

- високи начални дози на ламотрижин и превишаване на препоръчителното повишаване на дозата при терапията с него (вж. т. 4.2)
- едновременно приложение с valproate (вж. т. 4.2 и т. 4.5).

При развитие на обриви, всички пациенти (възрастни и деца), трябва да бъдат своевременно диагностицирани и терапията с ламотрижин трябва да бъде незабавно прекратена и да не бъде подновявана, освен в случаите, когато има пълна яснота, че не е причинен от лекарственото вещество.

Обривите се описват, също така, и като част от синдром на свръхчувствителност, който включва разнообразни системни симптоми, включващи фебрилитет; лимфаденопатия; оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб. Този синдром показва широк спектър на клинична тежест и може, в редки случаи, да доведе до развитие на дисеминирана вътресъдова коагулопатия (DIC) и полиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че е



възможна ранна проява на свръхчувствителност (напр. фебрилитет, лимфаденопатия) дори и преди очевидното развитие на обрива. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако при тях се развият такива признаци или симптоми. Ако се установят такива прояви или симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат диагностицирани и да се прекрати лечението с ламотрижин, освен ако не може да бъде установена друга етиология за развитие на тези реакции.

Спиране на употребата на ламотрижин

Внезапното спиране на терапията с ламотрижин може да предизвика нови припадъци. Освен в случай на съображения за безопасност (напр. обрив) изискващо внезапно спиране на терапията, дозата на ламотрижин трябва да бъде редуцирана постепенно за период от 2 седмици. Трябва да бъдат взети предвид възможни фармакокинетични взаимодействия, при каквато и да е промяна в лечението (напр. добавяне или прекратяване на лечение с други антиепилептични лекарства, вж. т. 4.2 и т.4.5). Ламотрижин може да увеличи пристъпите при някои пациенти.

Метаболизъм на фолиевата киселина

Ламотрижин е слаб инхибитор на дехидрофолат редуктазата и оттук съществува възможност за възникване на смущения в метаболизма на фолиевата киселина по време на продължителна терапия (вж. т. 4.5).

Други органи

Съществуват данни в медицинската литература, че тежките конвулсивни припадъци, вкл. статус епилептикус могат да доведат до рабдомиолиза, полиорганна недостатъчност и дисеминирана вътресъдова коагулопатия (DIC), понякога с фатален изход. Описват се и подобни случаи при употребата на ламотрижин.

Приложение в комбинация с хормонални контрацептиви:

Комбинацията ethinylloestradiol/levonorgestrel (30 mcg / 150 mcg) показва приблизително двукратно увеличение в клирънса на ламотрижин и като резултат редуциране на нивата на ламотрижин (вж. т. 4.5). Поради това, дозировката на ламотрижин може да се нуждае от титриране (вж. т. 4.2). Налице е също и едно умерено повишаване в клирънса на levonorgestrel и серумните концентрации на фоликулостимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH), когато се използват с ламотрижин (вж. т. 4.5). Не може да бъде изключена възможността за повлияване върху ефикасността на контрацептивите. Заради това пациентките трябва да бъдат съветвани, незабавно да съобщават за промени в техния менструален цикъл.

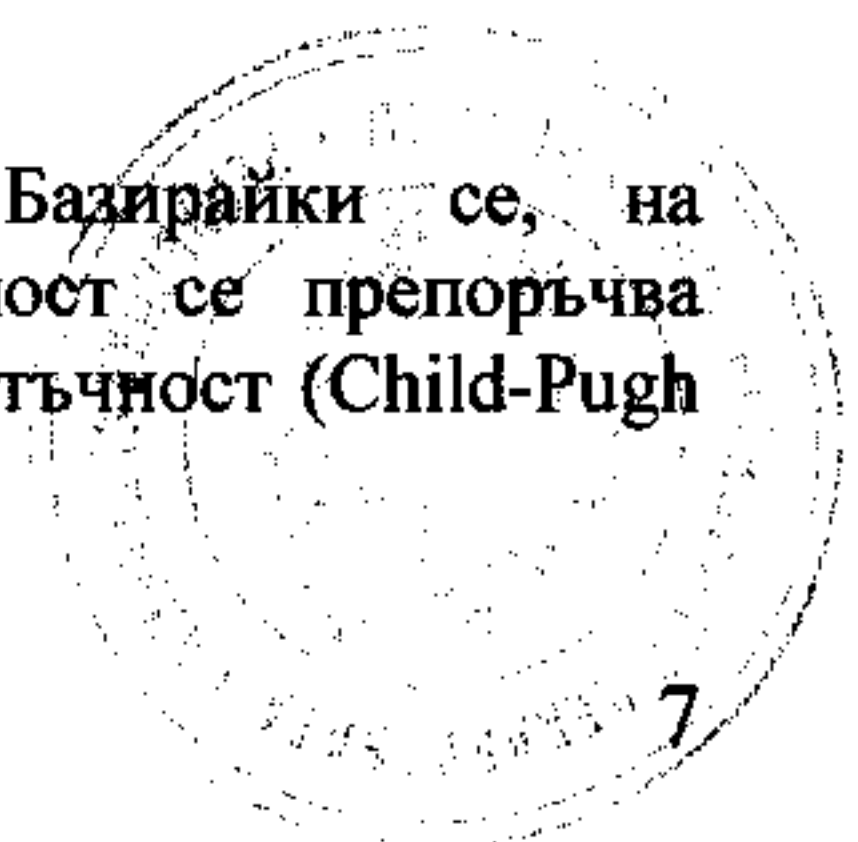
Лечението с други перорални контрацептиви и хормонална заместителна терапия (HRT) не са били проучвани, все пак обаче те могат да повлияят фармакокинетичните параметри на ламотрижин по подобен начин.

Бъбречна недостатъчност

Трябва да се обърне внимание при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като времето на полуживот на ламотрижин може да бъде удължено в случай на декомпенсирана бъбречна недостатъчност. Може да се очаква, също така и кумулиране на глюкуронирания метаболит на лекарствения продукт.

Чернодробна недостатъчност

Основният път на елиминиране е чернодробният метаболизъм. Базирайки се на фармакокинетичните данни при пациенти с чернодробна недостатъчност се препоръчва адаптиране на дозата в зависимост от тежестта на чернодробната недостатъчност (Child-Pugh класификация).



Подновяване на терапията

Препоръчително е лечението с ламотрижин да не се подновява, при пациенти при които е било прекратено, поради поява на обрив, непосредствено след първото приложение на ламотрижин, освен ако възможната полза превишава ясно риска от прилагане(вж. т. 4.2).

Жени в детеродна възраст

При жени в детеродна възраст и по време на бременност, антиконвулсантите трябва да използват, като монотерапия, когато това е възможно, тъй като рискът от поява на малформации може да бъде повишен при комбинирано лечение с други антиконвулсанти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на ламотрижин върху фармакокинетиката на други лекарствени вещества

Антиепилептици

Наблюдавани са ефекти върху централната нервна система включващи: главоболие, гадене, замъглено или двойно зрение, замаяност и атаксия при пациенти приемащи карбамазепин, възникнали след започване на терапия с ламотрижин. Тези ефекти обикновено изчезват, след редуциране на дозата на карбамазепин. Макар, че са били описани промени в плазмените концентрации на други антиепилептични лекарства, проведените контролни изследвания не са дали доказателства, че ламотрижин повлиява плазмените концентрации на приеманите едновременно с него антиепилептични лекарства. Проведените *in-vitro* изследвания показват, че ламотрижин не измества други антиепилептични лекарства от техният протеин свързващ активен център.

Хормонални контрацептиви

При проведено изследване с 16 доброволци-жени, приемащи steady state доза от 300 mg ламотрижин, не е установен ефект върху фармакокинетиката на ethinyloestradiol компонентът в комбинирана перорална контрацептивна таблетка. Наблюдавано е умерено повишаване в пероралния клирънс на levonorgestrel компонентът, изразяващ се средно между 19% и 12% понижение съответно в levonorgestrel AUC и C_{max}. Измерванията на серумните FSH, LH и естрадиол по време на изследването сочат загуба в потискането на хормоналната активност на яйчниците при някои жени макар, че измерване на серумния прогестерон сочи, че няма хормонални доказателства за овулация при нито една от 16^{те} изследвани жени.

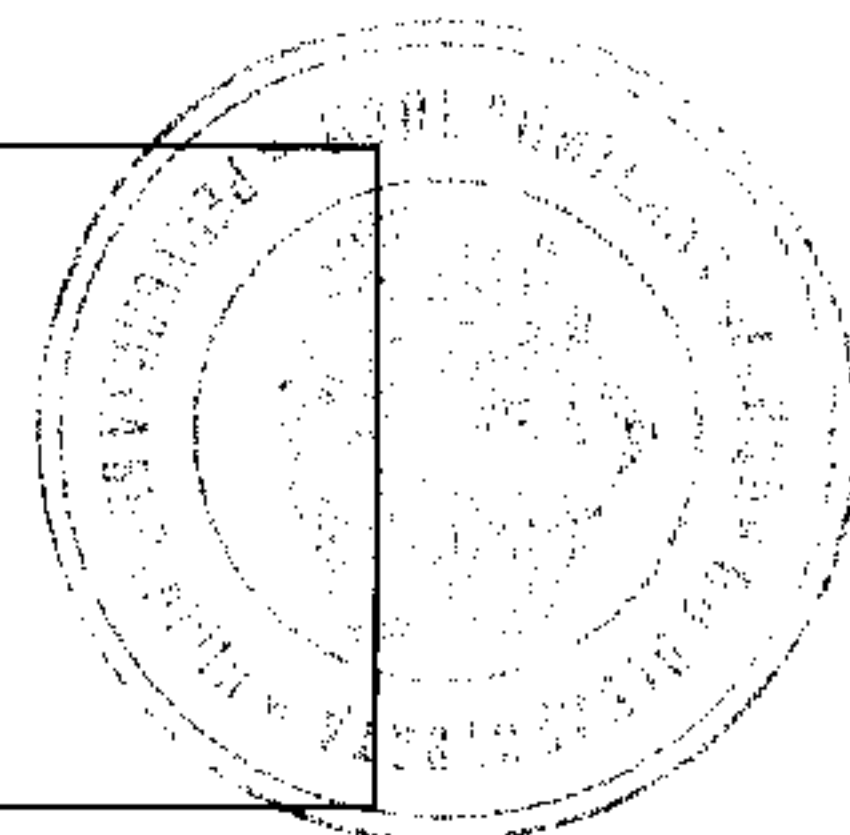
Влиянието на умереното повишаване в клирънса на levonorgestrel, и промените в серумните FSH и LH върху овулацията на яйчниците е неизвестно (вж. т. 4.4). Ефектът на дози ламотрижин различни от 300mg/дневно не са били изследвани и не са били провеждани изследвания с други хормонални лекарствени продукти за жени.

Ефект на други лекарствени вещества върху фармакокинетиката на ламотрижин

Антиепилептични лекарствени продукти, които активират ензимите влияещи върху метаболизма на лекарствата, (такива като фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и примидон) ускоряват метаболизма на ламотрижин, заради което може да е необходимо повишаване на терапевтичната доза (вж. т 4.2).

Valproate забавя метаболизма на ламотрижин и повишава средният му плазмен полуживот, приблизително 2 пъти (вж. т.4.2. и т. 4.4).

Valproate	Carbamazepine Phenytoin Primidone Phenobarbital Rifampicine*** Ethinyloestradiol/Levonorgestrel комбинации*	Lithium Bupropion Olanzapine Oxcarbazepine**
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------



* Лечението с други перорални контрацептиви и НРТ не са били проучвани, все пак обаче, те могат да повлияят фармакокинетичните параметри на ламотрижин по подобен начин.

** Резултатите при изследване на здрави възрастни доброволци приемащи дози от 200 mg/дневно ламотрижин и 1200 mg/дневно oxcarbazepine, сочат, че в сравнение с плацебо, средните стойности C_{max} и AUC(0-24) при steady state доза на ламотрижин са били понижени съответно с 2% и 8%. 90% доверителни интервали, сочат, че разликите са били между -22% и +8% за AUC(0-24) и -15% и +15% за C_{max}. Нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често с oxcarbazepine и ламотрижин отколкото при самостоятелното им прилагане. Най-честите нежелани ефекти са били главоболие, замаяност, гадене и сънливост.

*** При изследване на 10 здрави възрастни доброволци- мъже, rifampicine е повишил клирънса и е скъсил плазменият полуживот на ламотрижин.

Хормонални контрацептиви

При проведено изследване с 16 доброволци-жени приемащи комбинацията от 30 µg ethinylloestradiol/150 µg levonorgestrel под формата на контрацептивна таблетка се наблюдава приблизително двукратно увеличение в общия клирънс на ламотрижин, водещ до средно понижено в AUC и C_{max} на ламотрижин съответно между 52% и 39%. Средните серумни концентрации на ламотрижин постепенно нарастват по време на седмицата на неактивно лечение (напр. „седмица без таблетки“), с концентрации в края на седмицата на неактивно лечение, приблизително двукратно по-високи, отколкото по време на комбинирана терапия.

Ако терапевтичният ефект на ламотрижин е несигурен, макар, че е било направено адаптиране на дозата, трябва да бъде обмислена възможността за прилагане на не-хормонални методи за контрацепция.

Клиницистите трябва да подберат подходяща терапевтична схема за жени започващи или спиращи да приемат перорални контрацептиви, по време на терапия с ламотрижин.

Антипсихотични лекарствени вещества

Едновременното прилагане на 100 mg/дневно ламотрижин и 2g безводен литиев глюконат, два пъти дневно в продължение на 6 дни при 20 здрави възрастни не е довело до промяна във фармакокинетиката на литий.

Многократните перорални дози на bupropion, нямат статистически значим ефект върху еднородните фармакокинетични на ламотрижин, при 12 пациенти и водят само до слабо увеличение на AUC на ламотрижин глюкуронид.

Експерименти при in vitro инхибиране показват, че образуването на първичния метаболит на ламотрижин-2-N-глюкуронид се е повлияло минимално от съпътстващата инкубация с amitriptyline, bupropion, clonazepam, haloperidol, или lorazepam.

Данните за метаболизма на bupropion, от човешки чернодробни микросоми, навеждат на мисълта, че ламотрижин не понижава клирънса на лекарствените вещества, елиминиращи се основно чрез CYP2D6. Получените резултати от in vitro експерименти, също подсказват, че е малко вероятно клирънсът на ламотрижин да бъде повлиян от clozapine, fluoxetine, phenelzine, risperidone, sertraline или trazodone. Все пак е било описано, че sertraline може да увеличи токсичността на ламотрижин, чрез повишаване на плазмената му концентрация.

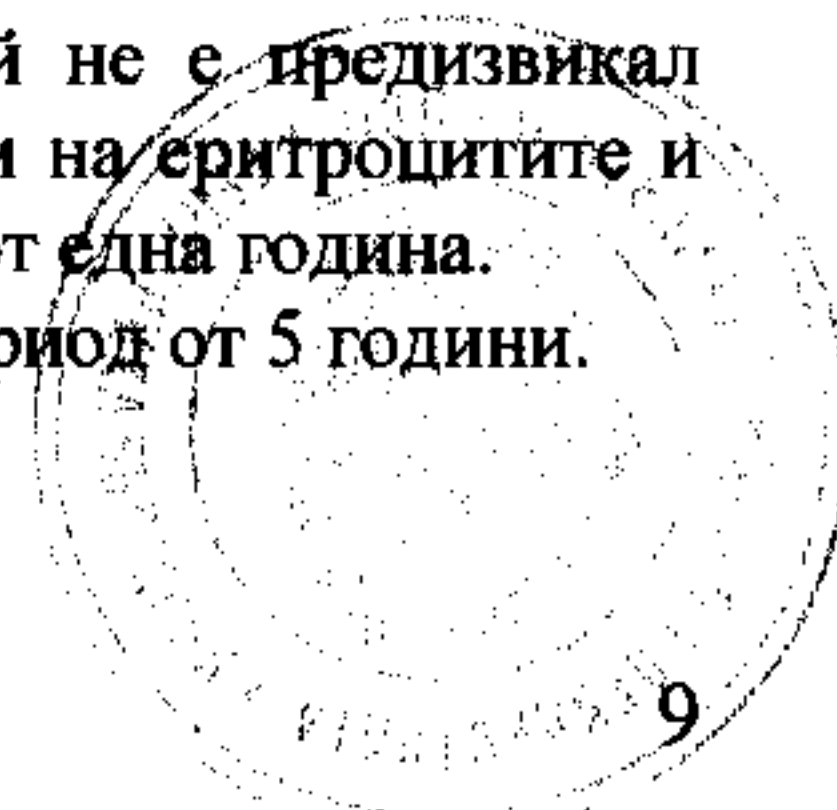
Фолиева киселина

Взаимодействия с метаболизма на фолиевата киселина (виж- т.4.4. и т.4.6.)

По време на продължително приложение на ламотрижин при хора, той не е предизвикал значителни промени в средното хемоглобиново съдържание, средния обем на еритроцитите и серумните или еритроцитни концентрации на фолиева киселина за период от една година.

Не се установява промяна в концентрациите на фолат в еритроцитите за период от 5 години.

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

Общ риск отнасящ се до епилепсията и антиепилептичните лекарства

Новородените деца на майки приемащи антиепилептични лекарства или страдащи от епилепсия имат по-често проблеми с развитието, а също така сърдечни аномалии и черепно-лицеви увреждания, отколкото другите бебета. Комбинираната антиепилептична лекарствена терапия по време на бременност може да увеличи риска от малформации на фетуса и трябва да бъде избягвана, освен след преценка на съотношението риск-полза.

Риск свързан с приложение на ламотрижин

Съществуват ограничени данни за приложението на ламотрижин по време на бременност. Ламотрижин преминава през плацентата, поради което плазмените му концентрации при някои новородени са достигали терапевтични нива. Ламотрижин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза от лечението на майката превишава всички възможни рискове за развитието на фетуса. Намалването или преустановяването на профилактиката на пристъпите, може да донесе значителен риск за майката и ембриона едновременно, който е вероятно по-голям от всякакъв риск от възникване на малформации.

Експериментите с животни не дават доказателства за наличие на тератогенни ефекти (вж. т.5.3.). Ламотрижин притежава слаб инхибиторен ефект върху дихидрофолат редуктазата и заради това може теоретично да доведе до повишен риск от ембриофетални поражения, чрез понижаване на нивата на фолиевата киселина. Приемането на фолиева киселина, при планирана бременност и по време на ранната бременност трябва да бъде обсъдена.

Физиологичните промени по време на бременността могат да повлияят нивата на ламотрижин и/или терапевтичния му ефект. Описани са случаи на понижени нива на ламотрижин по време на бременност. Трябва да бъде осигурена подходяща клинична схема за бременните жени по време на терапия с ламотрижин.

Кърмене

Съществува ограничена информация за приложение на ламотрижин по време на кърмене. Ламотрижин се екскретира с майчиното мляко и може да достигне серумни концентрации при кърмачета, които са в обичайните терапевтични концентрации при майката. Заради това, майките трябва да кърмят само след внимателна преценка на съотношението риск-полза за детето, или да спрат кърменето. Ако детето се кърми, той/тя трябва да бъде наблюдаван/а за възможни ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При лечение с ламотрижин, способността за реакция може да бъде намалена. Това трябва да се има предвид, когато е необходимо повишено внимание, напр. при управление на пътни превозни средства или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните условни термини могат да бъдат използвани за класифицирането на нежеланите ефекти:

Много чести: $>1/10$

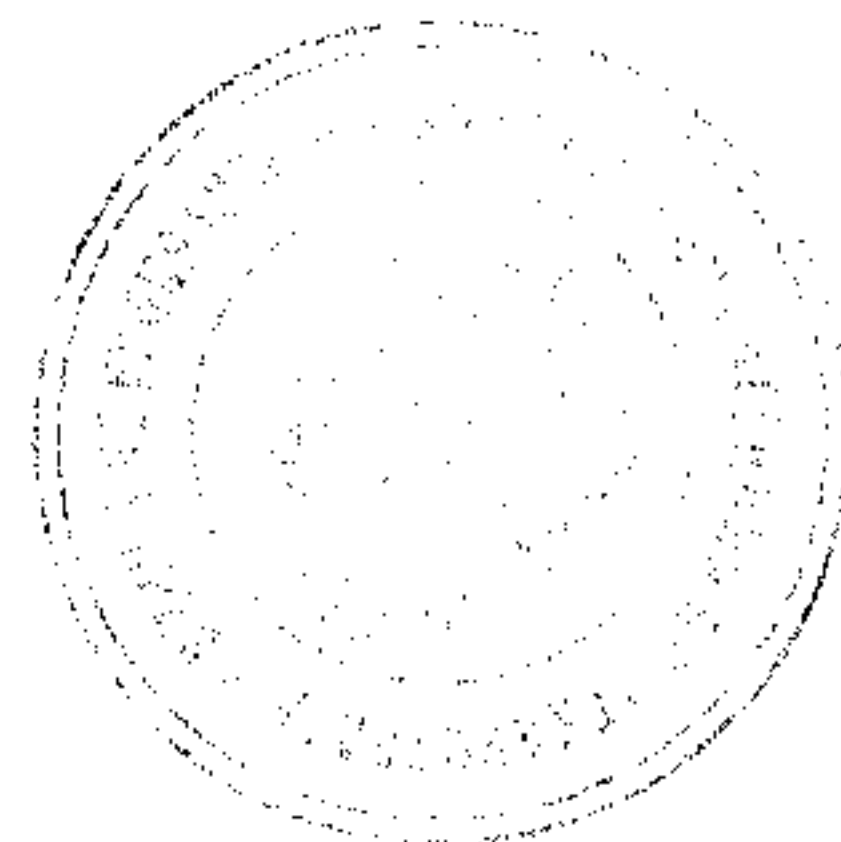
Чести: $>1/100$ и $<1/10$

Нечести: $>1/1,000$ и $<1/100$

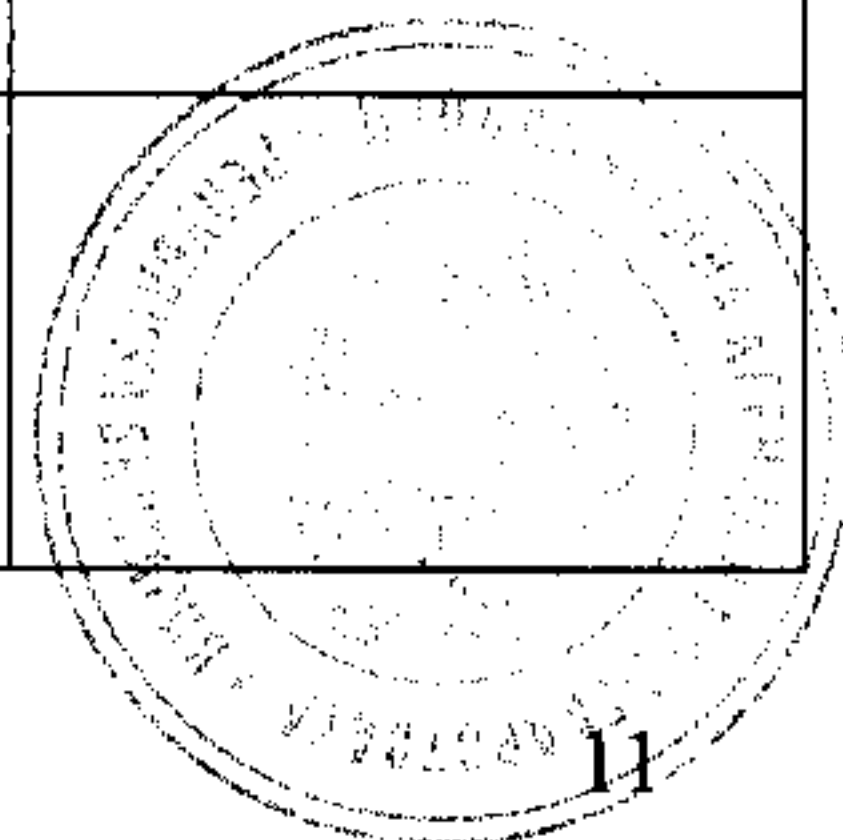
Редки: $>1/10,000$ и $<1/1,000$

Много редки: $<1/10,000$, вкл. изолирани случаи

С неизвестна честота: От наличните данни не може да бъде направена оценка



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив ¹⁾			Синдром на Stevens Johnson	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на кръвта и лимфната система					Хематологични аномалии ²⁾
Нарушения на имунната система					Синдром на свръхчувствителност
Психични нарушения		Раздразнителност	Агресия		тикове, халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие, виене на свят	сънливост, безсъние, тремор, нистагъм, атаксия			Тревожност, нестабилност, координационни нарушения, влошаване на болестта на Parkinson, екстрапирамидални ефекти, хореоатетоза, повишаване на честота на припадъците ³⁾
Нарушения на очите	Диплопия, неясно зрение			Конюнктивити	
Стомашно-чревни нарушения		гастроинтестинални нарушения, гадене, повръщане, диария			
Хепато-билиарни нарушения					Увеличени чернодробни функционални тестове, чернодробна дисфункция, чернодробна недостатъчност ⁴⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Lupus-подобни реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Липса на умора			



1) При двойно слепи, клинични проучвания, кожни обриви са наблюдавани при 10% от пациентите приемащи ламотрижин и при 5% от пациентите приемащи плацебо. Развитието на кожните обриви води до прекратяване на терапията с ламотрижин при 2% от пациентите. На външен вид обривът е обикновено макулопапулозен и се развива до 8 седмици след началото на лечението и преминава при прекратяване на терапията с ламотрижин (вж. т.4.4.)

Сериозните кожни обриви са чести при деца (1%) и нечести при възрастни (0,3 %). Кожните обриви са по-чести, когато ламотрижин се приема заедно с други антиепилептични лекарства.

Рядко са наблюдавани сериозни, потенциално животозастрашаващи кожни обриви, вкл. синдром на Stevens Johnson и токсична епидермална некролиза (Синдром на Lyell).

Независимо, че повечето пациенти се възстановяват след прекратяване на приема на ламотрижин, при някои остават необратими цикатрикси, а съществуват и редки случаи довели до летален изход (вж. т.4.4.)

Общият риск от поява на обрив вероятно е зависим от:

- Прием на високи начални дози на ламотрижин и превишаване на препоръчителното повишаване на дозата по време на терапията (вж. т.4.2.)
- Едновременна употреба с valproate (вж. т. 4.2)

Обривите се описват, като част от синдрома на свръхчувствителност, включващ различни видове системни прояви (фебрилитет, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб, дисеминирана вътресъдова коагулопатия (DIC), полиорганна недостатъчност, вж. т.4.4.)

2) Хематологични аномалии (вкл. неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза) могат да бъдат, или да не бъдат свързани със синдрома на свръхчувствителност

3) Има съобщения, за вероятно влошаване на симптомите на Паркинсон при прилагане на ламотрижин при пациенти с предшестваща болест на Паркинсон, и изолирани случаи на екстрапирамидални ефекти и хореоатетоза при пациенти, без това съпътстващо заболяване.

4) Чернодробната дисфункция обикновено се появява във връзка с реакции на свръхчувствителност, но се съобщават изолирани случаи и без явни признаци на свръхчувствителност.

Няма достатъчно налични данни относно ефекта на ламотрижин върху растежа, развитието и познавателните функции при деца.

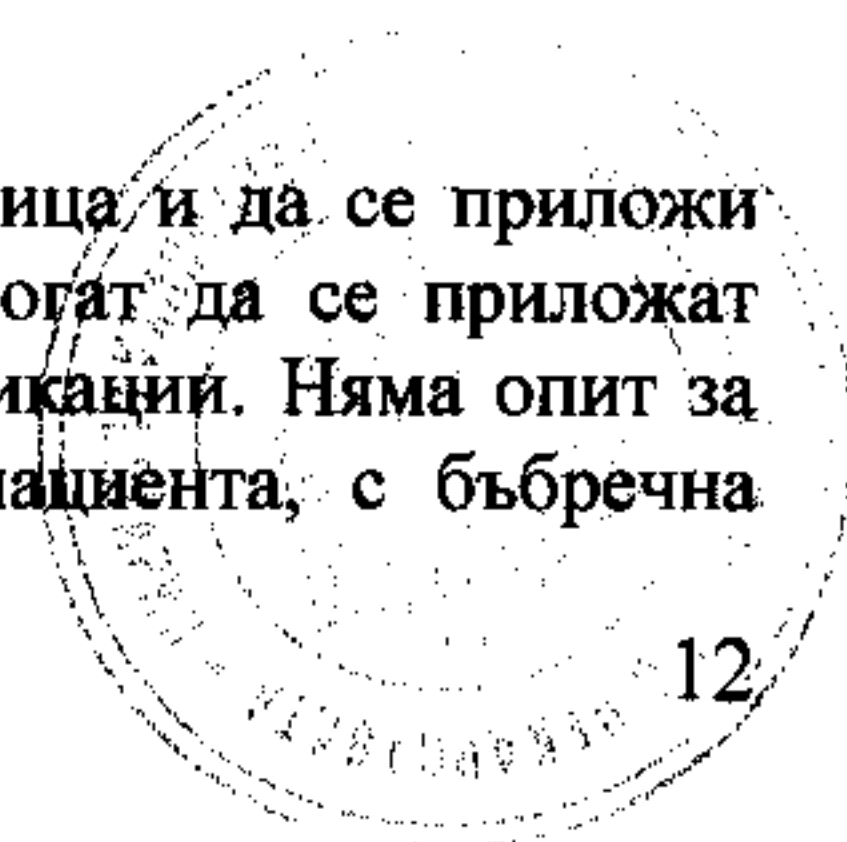
4.9 Предозиране

Симптоми

Описва се случайно предозиране с дози, превишаващи 10-20 пъти максималната терапевтична доза. Наблюдавани са симптоми на предозиране, включващи нистагъм, атаксия, загуба на съзнание и кома. Могат да се появят промени в ЕКГ (малко удължаване в QRS-комплекса и удължаване на PR-интервала).

Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат отведени в болница и да се приложи подходящо поддържащо лечение. При подозрение за интоксикация, могат да се приложат стомашна промивка и приемане на активен въглен, ако има такива индикации. Няма опит за използване на хемодиализа, като лечение при предозиране. При 6 пациента, с бъбречна



недостатъчност, подложени на хемодиализа за 4 часа, количеството на ламотрижин в организма е било намалено с 20 %.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици
АТС код: N03A X09

Механизъм на действие:

Резултатите от фармакодинамичните изследвания подсказват, че ламотрижин е блокер на волтажзависимите натриеви канали. В клетъчни култури от неврони, в зависимост от работния потенциал и волтажа, ламотрижин води до блокиране на продължителното кръжащо възбуждение и инхибира патологичното освобождаване на глутамат (аминокиселина играеща ключова роля в генерирането на припадъци), както и предизвиканите от глутамат серии от акционни потенциали.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламотрижин се абсорбира бързо и изцяло в червата, без значителен „first-pass“ метаболизъм. Върхови плазмени концентрации се достигат приблизително 2-3 часа след перорален прием. Преобладава висока вариабилност в пиковите на плазмена концентрация при “steady state” между отделните индивиди. След приемане на храна се удължава незначително времето за достигане на максималната концентрация, но степента на резорбция остава неповлияна. Фармакокинетиката е линейна до доза 450 mg, която е най-високата изследвана единична доза.

Разпределение

55% от ламотрижина се свързва с плазмените протеини. Не се очакват прояви на токсичност при изместване от мястото на свързване с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 0.9-1.2 L/kg.

Метаболизъм

Ламотрижин индуцира своя собствен метаболизъм в умерена степен, в зависимост от дозата. Това води до 25% скъсяване на времето на полуживот при “steady state”, при прием 150 mg дневно разделен в два приема. Независимо от това, няма доказателства, че ламотрижин повлиява фармакокинетиката на други антиепилептични лекарства и данните подсказват, че не се очакват лекарствени взаимодействия между ламотрижин и лекарствени вещества, които се метаболизират от цитохром P450УДФ-глюкорунилтрансферазите отговорни за метаболизма на ламотрижин. Основният метаболит, откриващ се в урината е 2-N глюкорунид, който съответства на 65% от дозата.

Елиминиране

Клирънсът и времето на полуживот зависят от дозата. Средният елиминационен полуживот при здрави възрастни е от 24 до 35 часа. Средните стойности на клирънс “steady-state” при здрави доброволци е 39 ± 14 mL/min. Клирънсът се осъществява предимно чрез метаболизиране, последвано от елиминиране с урината под формата на глюкорунирани метаболити. По-малко от 10% от приетата доза се елиминира непроменена с урината, докато приблизително 2% се екскретира с фецеса.

При изследване на пациенти със синдрома на Gilbert (глюкорунилтрансферазна недостатъчност), средният привиден клирънс се редуцира с 32% в сравнение с контролна група, но стойностите са в рамките за популацията, като цяло

Времето на полуживот на ламотрижин се повлиява значително от съпътстваща терапия.

Средният полуживот се редуцира приблизително до 14 часа, когато ламотрижин се приема с ензим-индуциращи лекарствени вещества, като карбамазепин или фенитоин и се удължава, средно, до приблизително 70 часа, когато ламотрижин се прилага заедно с валпроат (вж. т.4.2.)

Специални групи пациенти

Деца

Клирънсът адаптиран към телесното тегло е по-висок при деца отколкото при възрастни, с най-високи стойности при деца под 5 години. Най-общо, времето на плазмен полуживот на ламотрижин е по-кратко при деца отколкото при възрастни, със средна стойност от приблизително 7 часа, когато се приема заедно с ензим-индуциращи лекарствени вещества, като карбамазепин и фенитоин и се удължава до 40-50 часа, средно, когато ламотрижин се прилага заедно с валпроат (вж. т.4.2.).

Пациенти в старческа възраст

Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, включващ възрастни и пациенти в старческа възраст, едновременно, проведен при същите условия, показват, че клирънсът на ламотрижин не се променя в клинично значима степен. След прилагането на единична доза, привидният клирънс намалява с 12% от 35 mL/min при възраст 20 години до 31 mL/min при възраст 70 години. Понижението след 48 седмици на лечение е било 10% от 41 на 37 mL/min за двете възрастови групи. В добавка, фармакокинетиката на ламотрижин е била изследвана при 12 здрави пациенти в напреднала възраст, след приемане на 150 mg единична доза. Средният клирънс при пациентите в напреднала възраст (0.39 mL/min/kg) са в рамките на средните стойности на клирънса (0.31 to 0.65 mL/min/kg) установени след проведени 9 клинични изследвания при възрастни, след прием на единични дози от 30 до 450 mg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Няма опит в лечението с ламотрижин на пациенти с бъбречна недостатъчност. Проведени са изследвания на фармакокинетиката на ламотрижин, след прием на единични дози, при пациенти с бъбречна недостатъчност, които сочат, че фармакокинетиката на ламотрижин се повлиява слабо, но плазмените концентрации на основния глюкуронизиран метаболит се повишават най-малко 8 пъти, поради редуцирания бъбречен клирънс.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Фармакокинетично изследване с единични дози е проведено при 24 пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност и с 12 здрави пациенти, като контрола. Средният привиден клирънс на ламотрижин е бил 0.31, 0.24 and 0.10 mL/min при пациенти със степен А, В и С (класификация на Child Pugh) чернодробна недостатъчност, респективно, сравнен с 0.34 mL/min при контролната група здрави пациенти. Полуживот: 36, 60, или 110 часа срещу 32 часа при контролната група. Най-общо е необходимо да бъдат използвани по-ниски дози, при пациенти с компенсирани (степен В) и декомпенсирани (степен С) чернодробна недостатъчност (вж. т.4.2.)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ламотрижинът, в дози, над максималната терапевтична поддържаща доза не предизвиква тератогенност при плъхове, мишки и зайци. Дози предизвикващи токсичност за майката, редуцират теглото на зародиша и забавят скелетната осификация при плъхове и мишки.

Когато ламотрижин е бил прилаган по-късно по време на бременността (15-20 ден) е било наблюдавано увеличение в ембрионалната, както и в постнатална смъртност при плъхове.

Експериментите с животни не показват увреждане на фертилността от ламотрижин. Няма опит относно ефекта на ламотрижин върху фертилността при хора. Ламотрижин понижава нивата на фолиева киселина в ембриона на плъхове. Допуска се, че недостига на фолиева киселина може да бъде свързан с увеличен риск от поява на вродени малформации при животни, както и при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Кросповидон,
Ацесулфам калий (Е 950),
Аромат на портокал,
Манитол (Е 421),
Колоиден силициев диоксид,
Натриев стеарил фумарат.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 90, 100 и 200 диспергиращи се таблетки в AL/AL блистер или AL/PVC/Aclar блистер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

8. Номер(а) на разрешението за употреба

20060868
20060869
20060870

9. Дата на първо разрешаване за употреба / Подновяване на разрешението за употреба

29.12.2006

10. Дата на актуализиране на текста

Октомври 2008

