

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 <input checked="" type="checkbox"/>
Към РУ ..... 4122, 29.01.09
Съобщено: 28/09.12.08

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епимил 50 mg таблетки  
Epimil 50 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg ламотригин (*lamotrigine*).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бледожълти, кръгли, плоски, скосени таблетки, равни от едната страна, а от другата страна с означение "LMG 50".

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

**Епилепсия**

Възрастни и деца над 12 години

Като монотерапия:

- Огнищни пристъпи
- Генерализирани пристъпи
  - първично генерализирани пристъпи
  - вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи

Монотерапия при деца под 12 години не е препоръчителна, тъй като няма подходяща информация от контролирани проучвания при тази по-специална таргентна популация.

Възрастни и деца над 12 години

Като комбинирна терапия:

- Огнищни пристъпи
- Генерализирани пристъпи
  - първично генерализирани пристъпи
  - вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи

Пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Деца (на възраст от 2 до 12 години)

Като комбинирна терапия:

- Огнищни пристъпи
- Пристъпи свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.



Този лекарствен продукт трябва да се назначава само от невролог или детски невролог, с опит в лечение на епилепсията.

### **Биполярно афективно разстройство**

#### **Възрастни (на и над 18 години)**

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

### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Таблетките ламотригин трябва да се поглъщат цели и не трябва да се дъвчат или разтрошават.

Ако изчислената доза на ламотригин (напр. за пациенти с чернодробно увреждане) не е равна на цели таблетки, дозата, която трябва да бъде приложена, трябва да се приравни към по-малкия брой цели таблетки. За достигане на поддържащата доза телесното тегло трябва да се контролира. При промени в телесното тегло дозировката трябва да бъде съобразена.

При спиране на едновременното приложение на ламотригин и антиепилептични лекарствени продукти, с цел постигане на монотерапия с ламотригин, или при добавяне на други антиепилептични средства към схемите на лечение с ламотригин, трябва да се има предвид възможният ефект върху фармакокинетиката на различните активни лекарствени вещества, включително и на ламотригин (вж. точка 4.5). Началната доза и последващото увеличаване на дозата не трябва да бъдат надвишавани, за да се минимизира риска от обриви (вж. точка 4.4).

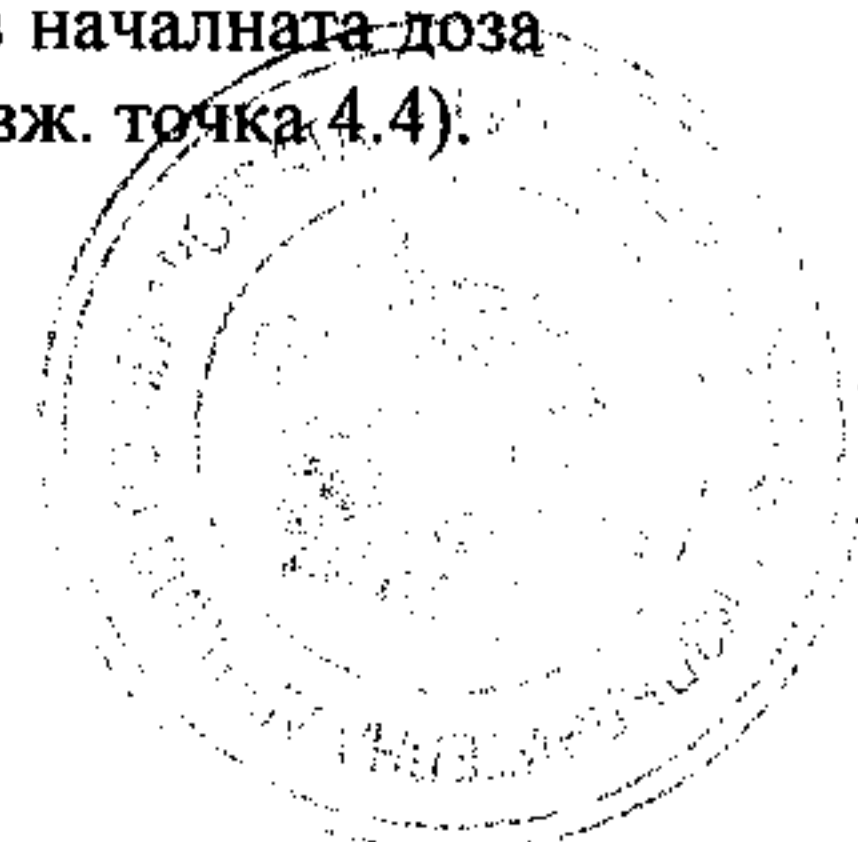
#### **Повторно започване на терапия**

Лекуващите лекари трябва да оценят необходимостта от поддържаща доза когато започват Епимил таблетки при пациенти, които са преустановили приема на ламотригин по някаква причина, тъй като риска от тежки обриви е свързан с висока начална доза и надхвърляща препоръчаното повишаване на дозата за ламотригин (вж. точка 4.4). По време на повишаване на дозата, до достигане на поддържащата доза са необходими по-дълъг интервал от време от предходното повишаване на дозата и повече предпазливост. Когато интервалът между прекъсване приема на ламотригин е повече от пет-кратно по-дълъг от полу-живота на ламотригин (вж. точка 5.2) Епимил като цяло трябва да се повишава до поддържащата доза съобразно най-подходящата схема.

Препоръчва се лечението с Епимил да не се възстановява, ако е било преустановено вследствие обрив, свързан с предходна терапия с ламотригин, освен ако очакваните ползи категорично превишават риска.

#### **Епилепсия**

Препоръчителното повишаване на дозата и поддържащи дози за възрастни и юноши на и над 13 годишна възраст (Таблица 1) и за деца и юноши на възраст между 2 и 12 години (Таблица 2) са дадени по-долу. Поради риска от поява на обрив началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да бъде надвишавано (вж. точка 4.4).



Когато от терапевтичен режим, съдържащ ламотригин се изтегли едновременно прилаган друг антиепилептичен лекарствен продукт или се добави друг антиепилептичен лекарствен продукт, трябва да се има предвид ефекта, който това може да има върху фармакокинетиката на ламотригин (вж. точка 5.2).

#### **Дозировка при монотерапия (виж Табл. 1):**

##### Възрастни и деца над 12 години

Началната доза на ламотригин при монотерапия е 25 mg, един път дневно в продължение на 2 седмици, последвана от доза 50 mg, един път дневно в продължение на 2 седмици. Следователно дозата трябва да се повиши максимално с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици, до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg дневно, разделена на един или два приема. При някои пациенти се налага прилагането на доза 500 mg ламотригин дневно за постигане на желания ефект.

Началната доза и последващото увеличаване на дозата не трябва да бъдат надвишавани, за да се минимизира риска от обриви (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

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

Няма достатъчно налични данни от подходящи проучвания при деца, въз основа на които да се препоръча основната дозировка за монотерапия на деца на възраст под 12 години ( виж Терапевтични показания).

#### **Дозировка при допълващо лечение (виж Табл. 1):**

##### Възрастни и деца над 12 години

*Пациенти, приемащи валпроат с или без други антиепилептични средства (вж. точка 4.5)*

Началната доза на ламотригин е 25 mg през ден в продължение на две седмици, последвана от прилагането на 25 mg ламотригин един път дневно в продължение на две седмици. Следователно дозата трябва да се повиши максимално с 25-50 mg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптималния ефект. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg дневно, разделена на един или два приема. При някои пациенти се налага прилагането на доза 500 mg ламотригин дневно за постигане на желания ефект.

*Пациенти, получаващи други антиепилептични средства или други активни лекарствени вещества, които индуцират метаболизма на ламотригин приложен с или без антиепилептични средства с изключение на валпроат (вж. точка 4.5)*

Началната доза на ламотригин е 50 mg един път дневно в продължение на две седмици, последвана от прилагането на 100 mg дневно ламотригин, разделена на два приема в продължение на две седмици. Следователно дозата трябва да се повиши максимално със 100 mg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптималния ефект. Обичайната поддържаща доза е 200-400 mg дневно, разделена на два приема. При някои пациенти се налага прилагането на доза 500-700 mg ламотригин дневно за постигане на желания ефект.

*Пациенти получаващи окскарбазепин без други активни лекарствени вещества, които могат да повлияят метаболизма на ламотригин (вж. точка 4.5)*





Началната доза на ламотригин е 25 mg един път дневно в продължение на две седмици, последвана от прилагането на 50 mg ламотригин един път дневно в продължение на две седмици. Следователно дозата трябва да се повиши максимално с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптималния ефект. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg дневно разделена на един или два приема.

Деца на възраст от 2 до 12 години

*Пациенти, получаващи валпроат с или без други антиепилептични средства (вж. точка 4.5)*

Началната доза на ламотригин е 0,15 mg/kg телесно тегло един път дневно в продължение на две седмици, последвана от прилагането на 0,3 mg/kg телесно тегло ламотригин един път дневно в продължение на две седмици. Следователно дозата трябва да се повиши максимално с 0,3 mg/kg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптималния ефект. Обичайната поддържаща доза е 1-5 mg/kg телесно тегло дневно, разделена на един или два приема, но максималната дневна доза не трябва да надвишава 200 mg.

*Пациенти, получаващи други антиепилептични средства или други активни лекарствени вещества, които индуцират метаболизма на ламотригин, приложен с или без антиепилептични средства с изключение на валпроат (вж. точка 4.5)*

Началната доза на ламотригин е 0,6 mg/kg телесно тегло дневно, разделена на два приема в продължение на две седмици, последвана от прилагането на 1,2 mg/kg телесно тегло ламотригин дневно в продължение на две седмици. Следователно дозата трябва да се повиши максимално с 1,2 mg/kg дневно на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптималния ефект. Обичайната поддържаща доза е 5-15 mg/kg дневно, разделена на два приема, но максималната дневна доза не трябва да надвишава 400 mg.

За да се осигури терапевтична доза се налага контрол на телесното тегло на детето и при наблюдавани промени в телесното тегло, дозата трябва да бъде съобразена. Ако изчислените дози за деца съобразно телесното тегло не са равни на цели таблетки, тогава прилаганата доза трябва да се равнява на по-малък брой цели таблетки.

Вероятно пациентите на възраст от 2 до 6 години ще се нуждаят от по-висока поддържаща доза в края на препоръчания режим.

Табл.1:

Препоръчителна повишена доза на ламотригин за лечение на епилепсия при възрастни и деца над 12 години (обща дневна доза в mg/дневно) и деца на възраст от 2 до 12 години (обща дневна доза в mg/kg телесно тегло/дневно).

Режим на лечение	Седмица 1 + 2	Седмица 3 + 4	Поддържаща доза
<b>Монотерапия</b>			
Възрастни и деца над 12 години	25 mg (един път дневно)	50 mg (един път дневно)	100-200 mg (един път дневно или разделена на два приема) като за постигане на поддържаща доза дневната доза може да се увеличи максимално с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици.

			За някои пациенти може да са необходими 500 mg/дневно за постигане на желанния ефект.
Деца на възраст от 2 до 12 години	0,3 mg/kg/дневно (веднъж дневно или разделена в две дози)	0,6 mg/kg/дневно (веднъж дневно или разделена в две дози)	1 – 10 mg/kg дневно, въпреки че някои пациенти се нуждаят от по-високи дози (до 15 mg/kg дневно) за постигане на отговор (веднъж дневно или прилаган в две отделни дози)  За достигане на поддържаща доза, същата трябва да се повишава с максимум 0,6 mg/kg дневно всеки една или две седмици, до получаване на оптимален клиничен отговор.
<b>Като допълващо лечение с валпроат със или без други антиепилептични средства</b>			
Възрастни и деца над 12 години	12,5 mg (25 mg през ден)	25 mg (един път дневно)	100-200 mg (един път дневно или разделена на два приема) като за постигане на поддържаща доза дневната доза трябва да се увеличи максимално с 25-50 mg на всеки 1-2 седмици
Деца на възраст от 2 до 12 години	0,15 mg/kg* (един път дневно)	0,3 mg/kg (един път дневно)	0,3 mg/kg увеличена на всеки 1-2 седмици до постигане на поддържаща доза от 1-5 mg/kg (един път дневно или разделена два приема)
<b>Като допълнение към лечението с индуциращи ензимите антиепилептични средства** със или без други антиепилептични лекарства (без валпроат)</b>			
Възрастни и деца над 12 години	50 mg (един път дневно)	100 mg (разделена на два приема)	200-400 mg (разделена на два приема) за постигане на поддържаща доза дневната доза трябва да се увеличи максимално с 100 mg на всеки 1 до 2 седмици

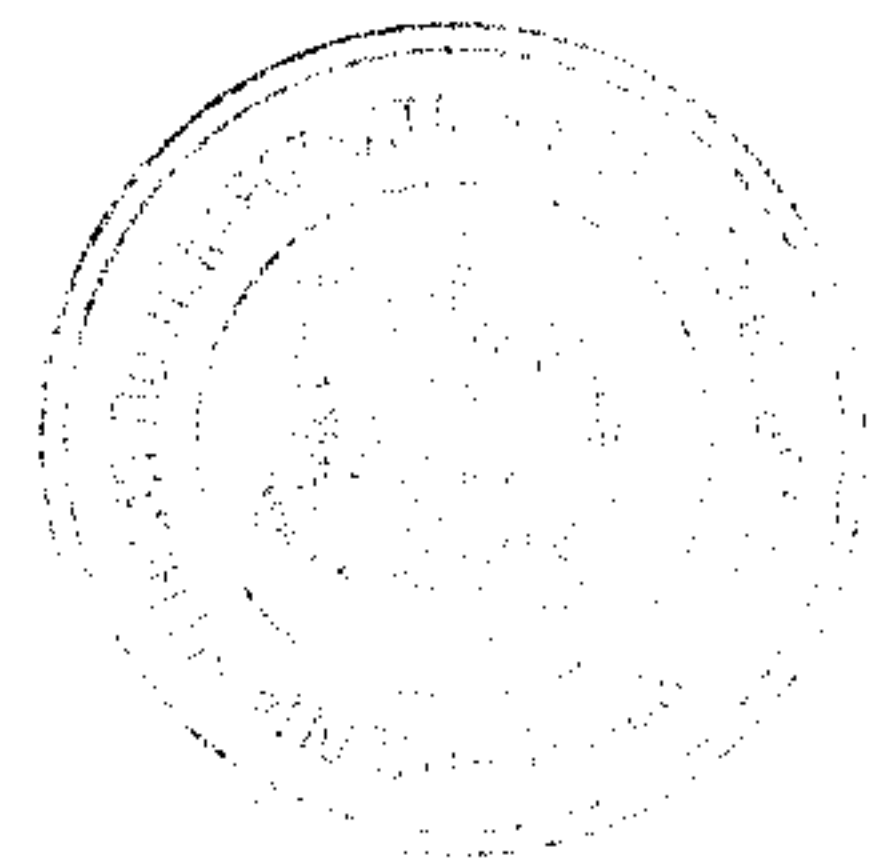


Деца на възраст от 2 до 12 години	0,6 mg/kg (разделена на два приема)	1,2 mg/kg (разделена на два приема)	1,2mg/kg увеличена на всеки 1-2 седмици до постигане на поддържаща доза от 5-15 mg/kg (разделена на два приема)
<b>Като допълнение към лечението с окскарбазепин без други индуктори или инхибитори на лекарство-метаболизиращите ензими</b>			
Възрастни и деца над 12 години	25 mg (един път дневно)	50 mg (един път дневно)	100-200 mg (един път дневно или разделена на два приема) като за постигане на поддържаща дневна доза трябва да се увеличи максимално с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици
Деца на възраст от 2 до 12 години Този дозов режим трябва да се прилага без валпроат, но с: Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитон Примидон Рифампицин Лопинавир/ритонавир	0,6 mg/kg дневно (разделено в две дози)	1,2 mg/kg дневно (разделено в две дози)	5-15 mg/kg дневно (в една или разделено в две дози)  За достигане на поддържаща доза, същата трябва да се повишава с максимум 1,2 mg/kg дневно всеки една или две седмици, до получаване на оптимален клиничен отговор с максимална поддържаща доза от 400 mg/дневно
<b>* ЗАБЕЛЕЖКА: Ако изчислената дневна доза е 1-2 mg, тогава 2 mg ламотригин може да бъде прилаган през ден през първите две седмици. Ако изчислената доза е по-малка от 1 mg, тогава ламотригин не трябва да бъде прилаган.</b>			
<b>** фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон или други ензимни индуктори (вж. точка 4.5).</b>			

Забележка: При пациенти приемащи антиепилептични лекарствени продукти, където фармакокинетични взаимодействия с ламотригин досега не са известни, е препоръчително приложението на повишена доза ламотригин едновременно с валпроат до постигане на оптимален клиничен отговор.

#### Специални групи пациенти

*Деца под 2 годишна възраст*





Данните за безопасността и ефикасността на ламотригин като допълнителна терапия на огнищни пристъпи при деца на възраст от 1 месец до 2 години са ограничени (вж. точка 4.4). Няма данни за деца под 1 месечна възраст. Затова Епимил таблетки не се препоръчва за приложение при деца под 2 годишна възраст. Ако въпреки това, на базата на клиничната необходимост бъде взето решение за лечение, вж точки 4.4, 5.1 и 5.2.

#### *Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Не се налага приспособяване на дозата от препоръчаната схема на лечение. Фармакокинетиката на ламотригин при тази възрастова група не се различава значимо от тази на възрастните индивиди. Въпреки това обаче, ламотригин трябва да се използва внимателно при тази възрастова група.

#### *Чернодробно увреждане*

Първоначално увеличените и поддържащи дози трябва да бъдат намалени с около 50% при пациенти с умерено (Child-Pugh степен В) и със 75% при пациенти с тежко (Child-Pugh степен С) чернодробно увреждане. Увеличените и поддържащи дози трябва да бъдат съобразени с клиничния отговор. В зависимост от дозата, препоръчаната доза може да не бъде приложима при пациенти с чернодробно увреждане, поради активността на този лекарствен продукт (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Ламотригин трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане. По време на изпитвания с еднократна доза, проведени при пациенти в крайна фаза на бъбречна недостатъчност, плазмените концентрации на ламотригин не са били значително променени. Все пак може да се очаква натрупване на глюкоронид метаболит. Началните дози на ламотригин трябва да се базират на едновременното приложение на лекарствените продукти; намалени поддържащи дози е вероятно да са ефективни при пациенти със значително функционално увреждане на бъбреците (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### **Жени приемачи хормонални контрацептиви**

а) Започване на лечение с ламотригин при пациенти вече вземащи хормонални контрацептиви: Въпреки, че оралните контрацептиви увеличават клирънса на ламотригин (вж. точки 4.4. и 4.5) не се налага приспособяване на препоръчаната повишена доза на ламотригин. Повишението на дозата трябва да следва препоръчаните указания (вж Табл. 1).

б) Започване прилагането на хормонални контрацептиви при пациенти вече вземащи поддържащи дози ламотригин и невземащи индуктори/инхибитори на глюкуронирането на ламотригин: Поддържащата доза на ламотригин може да се наложи да бъде увеличена повече от два пъти, съобразно индивидуалния клиничен отговор. Освен това, въвеждането на орална контрацепция е нежелателно по време на тестването на ламотригин (вж. точки 4.4. и 4.5.).

в) Прекратяване приема на хормонални контрацептиви при пациенти вече вземащи поддържащи дози ламотригин и невземащи индуктори/инхибитори на глюкуронирането на ламотригин: Може да се наложи поддържащата доза на ламотригин да бъде намалена с повече от 50%, съобразно индивидуалния клиничен отговор (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Начин на приложение

Таблетките ламотригин трябва да се поглъщат цели с малко количество вода.

#### **4.3. Противопоказания**



Ламотригин е протовипоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към ламотригин или към някое от помощните вещества.

Кърменето е противопоказано при пациенти лекувани с ламотригин.

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

Поради възможни кръстосани реакции ламотригин трябва да се прилага с особено внимание при лица с установена свръхчувствителност към карбамазепин и фенитоин.

##### Кожни реакции

Има данни за нежелани кожни реакции, които се срещат обикновено през първите 8 седмици след започване на лечението с ламотригин. Повечето кожни обриви са леки и ограничени и рядко са наблюдавани сериозни кожни обриви, включително синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8).

Данни от проучвания при възрастни пациенти с епилепсия с препоръчителните дози, са показали случаи на сериозни кожни реакции приблизително в съотношение 1:500. Случаите на сериозни кожни обриви като синдрома на Stevens-Johnson при възрастни и деца над 12 години е около 1:1000. Рискът е по-висок при деца под 12 години, отколкото при възрастни. Наличните данни от поредица проучвания показват, че случаите при деца под 12 годишна възраст изискват хоспитализация поради това, че обривите варират от 1:300 до 1:100 (вж. точка 4.8).

При деца началната поява на обрив може да бъде сбъркан с инфекция и лекарите трябва внимателно да преценят възможността от лекарствена реакция при деца, развиващи симптоми на обриви и треска през първите осем седмици на лечение.

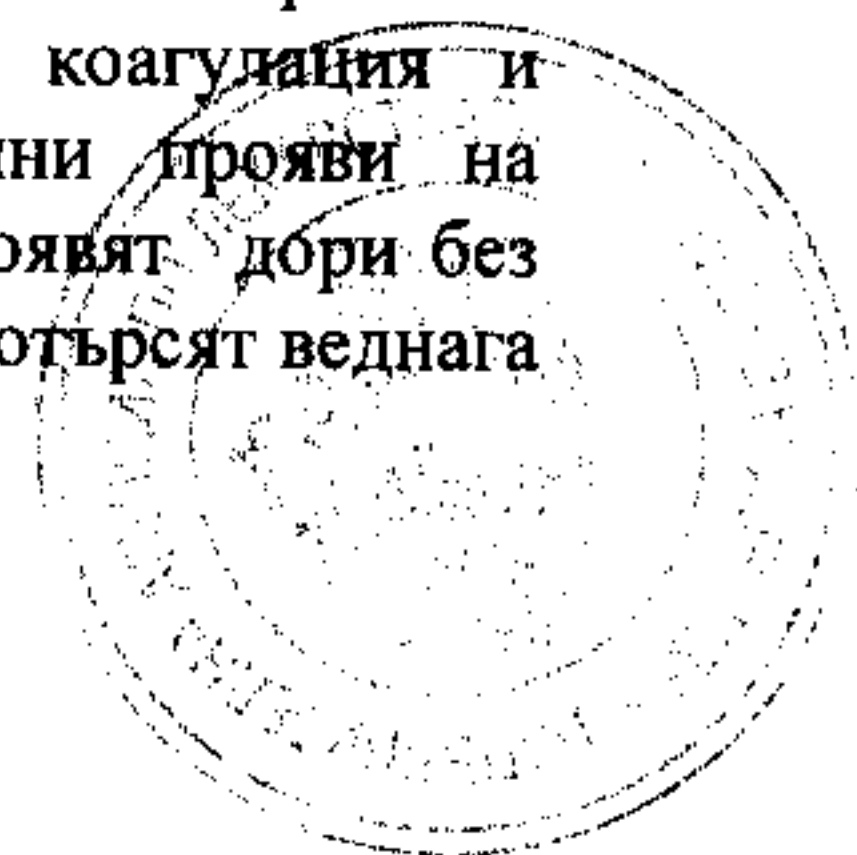
Допълнително рискът от кожни обриви е възможно да бъде подчертано свързан с:

- Високи начални дози на ламотригин и надвишаване на препоръчаната доза на лечение с ламотригин (вж. точка 4.2).
- Едновременна употреба на валпроат, което увеличава плазмения полуживот на ламотригин близо два пъти (вж. точка 4.2).

Когато се лекуват пациенти с анамнеза за алергична реакция или обрив от други антиепилептични продукти е необходимо внимание, тъй като честотата на не-тежките обриви след лечение с ламотригин е била приблизително три пъти по-висока при такива пациенти, отколкото при пациенти без подобна анамнеза.

Всички случаи на пациенти (възрастни и деца), които са развили кожен обрив трябва да бъдат преценени веднага и приемът на ламотригин трябва да бъде незабавно прекратен, освен когато е напълно ясно, че обривът не е свързан с активното лекарствено вещество. Веднъж прекратена, терапията с ламотригин не трябва да се подновява освен, когато лекуващият лекар е преценил, че ползата от лечението надвишава риска от лечението. Подновяването на лечението и увеличаването на дозата до достигане на препоръчителната такава трябва да става постепенно.

Наблюдавани са също кожни обриви като част от синдрома на свръхчувствителност, свързани с различен модел на общи симптоми включително втрисане, лимфаденопатия, оток на лицето и нарушения на чернодробната дейност и кръвта. Синдромът на свръхчувствителност показва широк спектър на различни по тежест клинични прояви и може, макар и рядко да доведе до дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че ранни прояви на свръхчувствителност (напр. втрисане, лимфаденопатия) могат да се появят дори без данни за кожни обриви. Пациентите трябва да бъдат предупредени да потърсят веднага





медицинска помощ, ако се появят тези признаци или симптоми. Ако такива признаци или симптоми са налице, пациентите трябва веднага да бъдат преценени и приема на ламотригин да се прекрати, ако не може да се установи алтернативна етиология.

#### Предупреждения за 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 е показал 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 ламотригин.

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.

#### Синдром на отнемане с ламотригин

Внезапното спиране на ламотригин може да провокира гърчове. Освен в случаите касаещи безопасността (напр. обриви) и налагащи внезапно спиране, дозата на ламотригин трябва да бъде постепенно намалявана в продължение на 2 седмици.

Трябва да се имат предвид и възможни фармакокинетични взаимодействия в случай на някаква промяна в лечението (напр. въвеждане или спиране на лечението с други антиепилептични средства вж. точкаи 4.2. и 4.5).

Ламотригин може да увеличи пристъпите при някои пациенти. Някои видове на миоклонична епилепсия могат да се влошат от ламотригин.

#### Метаболизъм на фолиевата киселина

Ламотригин е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата и има възможност да повлияе метаболизма на фолиевата киселина при продължително лечение (вж. точка 4.5.). Все пак по време на продължително прилагане ламотригин не е индуцирал значителни промени в концентрацията на хемоглобина, средния обем на еритроцитите или серумната или еритроцитна концентрация на фолат до 1 година, или концентрации на фолат в еритроцитите за до 5 години.

#### Други органи

Има литературни данни, че тежки спастични гърчове, включително епилептичен статус, могат да доведат до рабдомиолиза, нарушение на функцията на много органи и дисеминирана вътресъдова коагулация понякога с фатален край. Подобни случаи са наблюдавани във връзка с използването на ламотригин.

#### Употреба в комбинация с орални контрацептиви

Комбинацията от етинилестрадиол/левоноргестрел (30 mcg/150 mcg) е показала намаление нивата на ламотригин чрез значително увеличение на клирънса (вж. точка 4.5.). Понижаването на дозата ламотригин е свързано със загуба на контрол върху гърчовете. Следователно дозировката на ламотригин се нуждае от тестване (вж. точка 4.2). Наблюдава се също умерено увеличение на клирънса на левоноргестрела и серумните концентрации на фоликулостимулиращия и лутеинизиращия хормон, когато се прилага едновременно с ламотригин (вж. точка 4.5). Възможността за повлияване ефективността на контрацепцията не може да се изключи. Затова пациентките трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават за промени в менструалния цикъл. Други орални контрацептиви и лечение с хормонозаместващи средства не са били проучвани, макар че е възможно по същия начин да повлияят фармакокинетичните показатели на ламотригин.



### Увреждане на бъбреците

Повишено внимание се налага при лечението на пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като плазменият полуживот на ламотригин може да бъде удължен при случаите на тежко увредена бъбречна функция. Натрупване на глюкурониди като метаболити също може да се очаква.

### Увреждане на черния дроб

Основният път на елиминиране е метаболизма в черния дроб. Въз основа на данни върху фармакокинетиката при лица с чернодробна недостатъчност се препоръчва приспособяване на дозата, съобразно тежестта на увреждането (класификация на Child-Pugh).

### Пациенти вземащи други препарати, съдържащи ламотригин

Ламотригин не трябва да се прилага на пациенти, лекувани понастоящем с други лекарствени продукти, съдържащи ламотригин без предварителна консултация с лекар.

### Развитие при децата

Няма данни за ефекта на ламотригин върху растежа, половото съзряване и когнитивното, емоционално и поведенческо развитие при деца.

### Подновяване на лечението

Не се препоръчва подновяване на лечението с ламотригин при пациенти, които са го прекратили поради обрив, свързан с предишно лечение с ламотригин освен, ако потенциалната полза очевидно надвишава риска (вж. точка 4.2).

### Жени в родова възраст

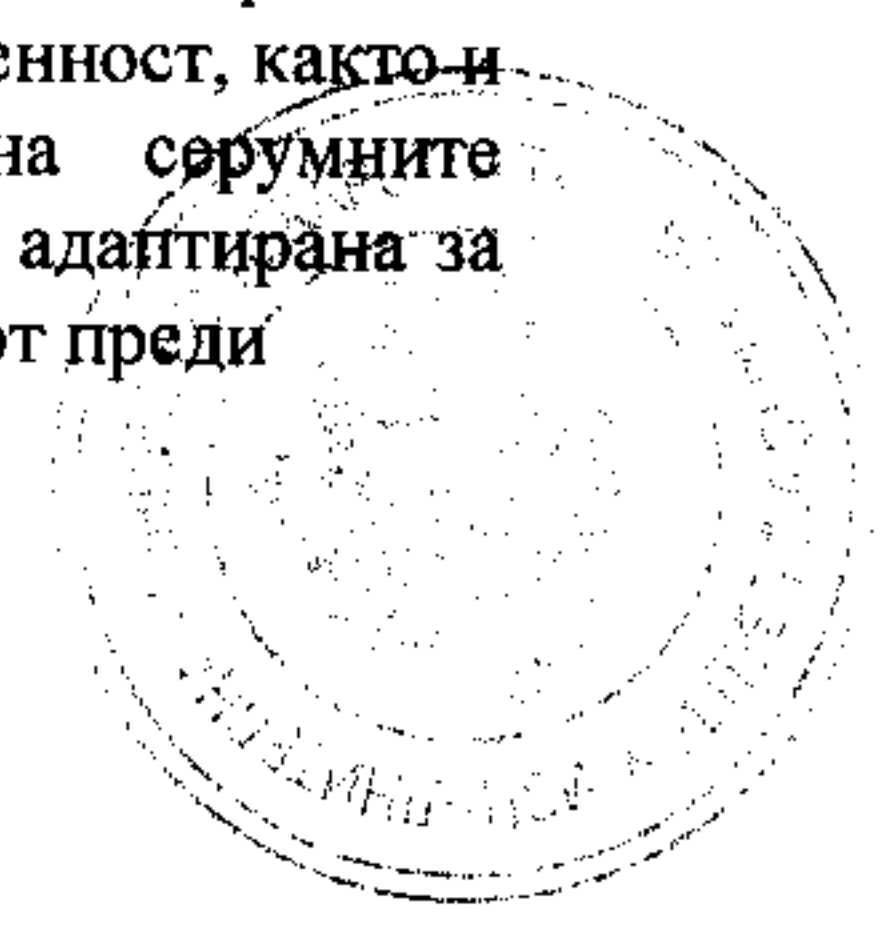
Жени в родова възраст и по време на бременност трябва да използват антиконвулсанти като монотерапия, когато е възможно, тъй като рискът от малформации може да се увеличи при комбинирано лечение с други антиконвулсанти.

Епидемиологичните проучвания включващи приблизително 2000 жени, получавали монотерапия с ламотригин по време на бременност, не могат да изключат повишен риск от вродени малформации. В един от регистрите има съобщение за повишена честота на “заешка устна”. Други данни не потвърждават тази находка. Проучванията при животни са показали токсичност по отношение на развитието (вж. точка 5.3).

Ако терапията с ламотригин се определи като необходима по време на бременност, препоръчва се да се използва най-ниската терапевтична доза.

Ламотригин има слаб инхибиторен ефект върху дихидрофолат редуктазата и затова теоретично би могъл да доведе до повишен риск от ембриофетални увреждания, посредством понижаване нивата на фолиевата киселина (вж. точка 4.4). В такива случаи може да се обсъди приема на фолиева киселина по време на планиране на бременност и в периода на ранна бременност.

Физиологичните промени по време на бременността може да променят нивата на ламотригин и/или неговия терапевтичен ефект. Има съобщения за понижаване нивото на ламотригин по време на бременност и потенциален риск от загуба на контрол върху гърчовете. След раждане нивата на ламотригин може рязко да се повишат с риск от дозо-зависими нежелани реакции. Затова преди, по време на и след бременност, както и непосредствено след раждането се препоръчва мониториране на серумните концентрации на ламотригин. Ако е необходимо дозата трябва да бъде адаптирана за поддържане на серумните концентрации на ламотригин на същото ниво от преди





бременността или адаптирано, в зависимост от клиничния отговор. Като допълнение след раждането трябва да се следи за дозо-свързани нежелани реакции.

#### Непоносимост към лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Ларр лактозен дефицит или влошена резорбция на глюкоза-галактоза не трябва да вземат това лекарство.

#### Предупреждения

Съществуват известни данни, че отговорът в комбинация с ензимни индуктори е по-слаб в сравнение с комбинацията с АЕЛ, които не са индуктори на ензимите. Причината не е изяснена.

При деца приемащи ламотригин за лечение на типични *absence* припадъци ефикасността не може да бъде поддържана при всички пациенти.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Уридил-дифосфат-глюкоронил трансферазите са идентифицирани като ензимите, отговорни за метаболизма на ламотригин. Няма доказателства, че ламотригин предизвиква клинично значима индукция или инхибиране на чернодробните оксидативни лекарства-метаболизиращи ензими и взаимодействия между ламотригин и лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром Р450 ензимите е малко вероятно да възникнат. Ламотригин може да индуцира собствения си метаболизъм, но ефектът е умерен и е малко вероятно да има клинично значими последствия.

#### Ефект на ламотригин върху фармакокинетиката на други активни лекарствени вещества

##### *Антиепилептични средства*

Има данни за повлияване на ЦНС включващи: главоболие, гадене, замъглено зрение, виене на свят, двойно виждане и атаксия при пациенти, приемащи карбамазепин след въвеждане на ламотригин. Тези реакции обикновено отзвучават, когато се намали дозата на карбамазепина. Въпреки наблюдаваните при няколко пациенти промени в плазмените концентрации на други антиепилептични средства, контролирани проучвания не са показали данни, че ламотригин повлиява плазмените концентрации на едновременно приложени антиепилептични средства. Данни от *in vitro* проучвания показват, че ламотригин не измества от връзката им с плазмените протеини другите антиепилептични средства.

##### *Хормонални контрацептиви*

При проучване върху 16 жени доброволки, *steady state* дозата от 300 mg ламотригин не е повлияла фармакокинетиката на съставката етинилестрадиол при комбинираните контрацептивни средства. Било е наблюдавано умерено увеличение на клирънса на съставката левоноргестрел. Измерването на серумния естрадиол, фоликулостимулиращия и лутеинизиращия хормон по време на проучването са показали известна загуба на потискането на овариалната хормонална активност при някои жени. Не е известно влиянието на умереното увеличение на клирънса на левоноргестрела и на промените в серумните нива на фоликулостимулиращия и лутеинизиращия хормон върху овариалната овулаторна активност (вж. точка 4.4).





Ефектите на дози различни от ламотригин 300 mg дневно не са проучвани и не са провеждани проучвания с други женски хормонални препарати.

Ефект на други активни вещества върху фармакокинетиката на ламотригин

Антиепилептичните средства, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими в черния дроб (като напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон) усилват метаболизма на ламотригин и могат да увеличат необходимата доза (вж. точка 4.2).

Натриевият валпроат, който се конкурира с ламотригин за чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими, намалява метаболизма на ламотригин като увеличава неговите плазмени нива и увеличава плазмения полуживот на ламотригин почти два пъти. При пациенти получаващи придружаваща терапия с валпроат трябва да бъде използван подходящ терапевтичен режим.

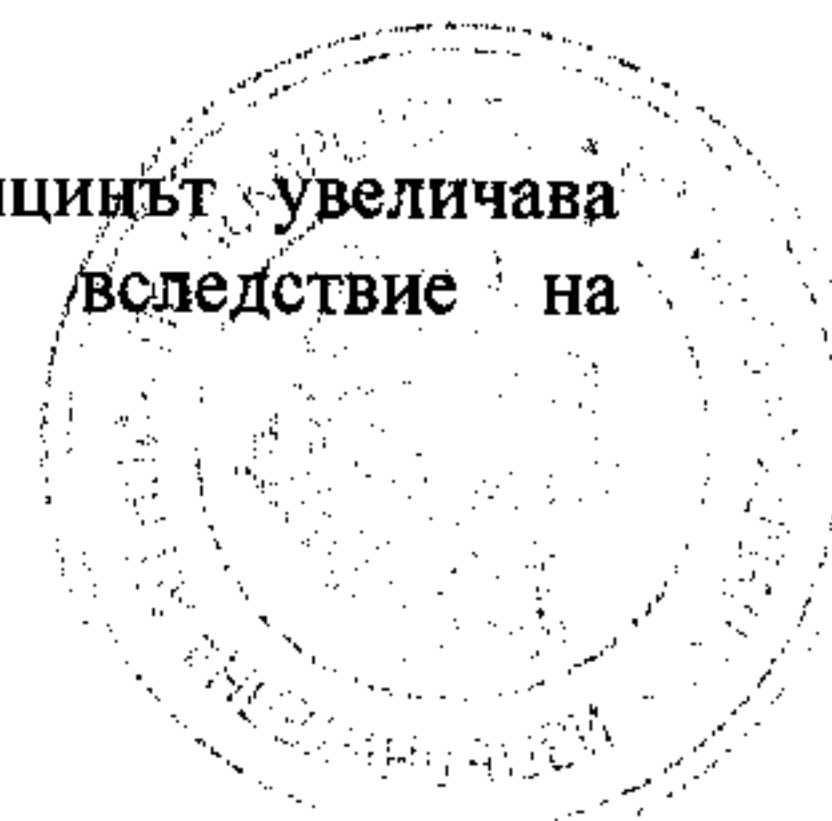
Няколко случая на синдрома на Lyell са били наблюдавани при комбиниране на ламотригин с валпроева киселина. Освен това валпроевата киселина намалява метаболизма на ламотригин и увеличава неговите плазмени нива. Тази комбинация трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Активни вещества, които значимо инхибират глюкуронирането на ламотригин	Активни вещества, които значимо индуцират глюкуронирането на ламотригин	Активни вещества, които не инхибират или не индуцират значимо глюкуронирането на ламотригин
Валпроат	Карбамазепин Фенитоин Примидон Фенобарбитал Рифампицин*** Етинилестрадиол/Левоноргестрел комбинация* Лопинавир / ритонавир	Литий Бупропион Оланзапин Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалин Топирамат Зонизамид Окскарбазепин – слабо намаляват виж**

\* Други орални контрацептиви и лечение с хормонозаместващи средства не са били проучени, макар че те могат да повлияят фармакокинетичните показатели на ламотригин.

\*\* При проучване на здрави възрастни доброволци, използвайки дози от 200 mg дневно ламотригин и 1,200 mg дневно oxcarbazepine 90% от доверителните интервали са показвали, че разликите са между – 22% и + 8% за площта под кривата (AUC) 0-24. При други проучвания обаче е било установено, че oxcarbazepine значимо намалява при някои пациенти, особено деца, плазмените нива на ламотригин по дозово зависим начин. Когато се дава при добре балансирано лечение с противогърчови средства, включващо ламотригин, трябва да се прави внимателно клинично и биологично мониториране, особено когато пациентите са деца.

\*\*\* При проучване върху 10 здрави възрастни мъже рифампициът увеличава клирънса и намалява плазмения полуживот на ламотригин, вследствие на



чернодробните ензими отговорни за глюкуронидацията. При пациенти, получаващи едновременно лечение с рифампицин трябва да се използва подходящ терапевтичен режим (вж. точка 4.2).

#### *Хормонални контрацептиви*

При проучване върху 16 жени доброволци вземането на комбинирано контрацептивно средство, съдържащо 30 micrograms етинилестрадиол и 150 micrograms левоноргестрел предизвиква около два пъти увеличение на клирънса на ламотригин, което води до намаление средно с 52% и 39% площта под кривата (AUC) и  $C_{max}$  на ламотригин респ. Серумните концентрации на ламотригин се увеличават постепенно през седмицата с неактивно лечение (напр. седмица без “контрацептивно хапче”) в сравнение с концентрациите преди вземането на дозата в края на седмицата с неактивно лечение, или това е средно около два пъти по-високо, отколкото по време на комбинираната терапия. Ако терапевтичният ефект на ламотригин е неясен, въпреки приспособяването на дозата може да се обсъди използването на нехормонален контрацептивен метод. Клиницистите трябва да провеждат подходящо клинично лечение при жени започващи или спиращи вземането на орални контрацептиви по време на лечение с ламотригин.

#### *Антипсихотични активни вещества*

Фармакокинетиката на лития след даването на 2 g безводен литиев глюконат два пъти дневно, в продължение на 6 дни на 20 здрави лица не се променя при едновременно приложение на 100 mg дневно ламотригин. Многократни орални дози на бупропион нямат статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на единична доза ламотригин при 12 лица и имат само леко увеличение на площта под кривата на ламотригин глюкуронид.

В проучване включващо здрави възрастни доброволци 15 mg оланзапин е намалил AUC и  $C_{max}$  на ламотригин средно с 24% и 20% съответно. Ефект от такава величина не се очаква да има клинично значение. Ламотригин в доза 200 mg не е повлиял фармакокинетиката на оланзапин.

Многократните перорални дози на ламотригин 400 mg дневно не са имали клинично значим ефект върху фармакокинетиката на единична доза от 2 mg рисперидон при 14 здрави възрастни доброволци. След едновременното приложение на 2 mg рисперидон с ламотригин, 12 от 14-те доброволци са съобщили за сомнолентност, в сравнение с 1 от 20, когато рисперидон е бил даван самостоятелно и нито един при самостоятелно приложение на ламотригин.

*In vitro* опити са показали, че образуването на основния метаболит на ламотригин – 2 – N- глюкуронид се повлиява незначително при едновременно инкубиране с амитриптилин, бупропион, клоназепам, халоперидол или лоразепам. Данните от метаболизма на буфуралол върху човешки микрозомални ензими показват, че ламотригин не намалява клирънса на активните лекарствени вещества елиминирани предимно чрез CYP2D6. Резултати от *in vitro* проучвания също са показвали, че клирънса на ламотригин е малко вероятно да бъде повлиян от клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон. Има данни, че сертралина може да увеличи токсичността на ламотригин, чрез увеличение на плазмените концентрации на ламотригин.

#### *Фолиева киселина*

Взаимодействие с метаболизма на фолиевата киселина (вж. точки 4.4 и 4.6). Продължителното прилагане на ламотригин при хора не предизвиква значими промени в концентрацията на хемоглобина, средния обем на кръвните клетки и концентрациите на фолиева киселина в серума или еритроцитите до 1 година, или в концентрацията на фолиева киселина в еритроцитите до 5 години.





## 4.6. Бременност и кърмене

### Бременност

#### *Риск свързан с епилепсия и антиепилептични средства*

Специалистите съветват да не бъде прилаган на жени с детероден потенциал. Необходимостта от лечение с антиепилептични лекарства трябва да бъде преоценена, когато жена планира бременност. При жени лекувани за епилепсия внезапното прекъсване на антиепилептична лекарствена терапия трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до пробив на гърчовете, което би могло да има сериозни последици за жената и нероденото дете.

Установено е, че в потомството на жени с епилепсия преобладаването на малформации е два до три пъти по-високо, в сравнение с 3% честота при общата популация. При лекуваните лица е установено увеличение на малформациите при политерапия и затова, когато е възможно трябва да бъде използвана монотерапия. Все пак не е било установено дали това се дължи на лечението и/или на заболяването.

Освен това ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва, тъй като може да настъпи влошаване на заболяването както при майката, така и на плода.

#### *Риск свързан с ламотригин*

Проучвания върху експериментални животни не са установили наличие на тератогенен ефект.

Данните от проспективно проучване върху повече от 1000 бременни жени изложени през първите три месеца на бременността на монотерапия с ламотригин не са показали увеличение на риска от малформации, в сравнение с този при общата популация. Имайки предвид тези данни, то използването на ламотригин е възможно по време на бременността.

Ако жените лекувани с ламотригин планират да забременеят, то използването на този продукт трябва да бъде внимателно преценено. По време на бременност ефективното антиепилептично лечение с ламотригин не трябва да се прекъсва, тъй като може да настъпи влошаване на заболяването, както при майката, така и при плода.

Макар, че добавянето на фолиева киселина се препоръчва един месец преди и два месеца след зачеването при жени с епилепсия, лекувани с известни антиепилептични средства за предотвратяване на недостатъчното затваряне на гръбначния мозък, не е бил наблюдаван ефект на фолатите при продължително лекувани с ламотригин пациенти.

Тъй като ефикасността на тази добавка не е доказана може да бъде предложена специфична антенатална диагноза, дори при жени с допълнително лечение на фолиева киселина.

Намаление на серумните концентрации на ламотригин и в няколко случая намаление ефикасността на ламотригин, е било наблюдавано по време на бременността с връщане към изходното ниво през първия месец след раждането. Желателно е да се окаже клиничен контрол в началото на бременността и след раждането. В случай на увеличение на дозата по време на бременността се препоръчва приспособяване на дозата през месеца след раждането.





## Кърмене

Фармакокинетични данни са показвали, че ламотригин се екскретира в кърмата в концентрации, които обикновено са 40-60% от концентрациите установени в серума. Установено е, че при няколко деца изложени на ламотригин в кърмата, серумните концентрации на ламотригин достигат ниво, при което са възможни фармакологични ефекти. Преценявайки възможните рискове за детето изложено на ламотригин, кърменето е противопоказано.

## Фертилитет

Проучванията при животни не са показали увреждане на фертилитета от ламотригин (вж. точка 5.3).

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

При лечение с ламотригин способността за реакция може да бъде намалена. Това трябва да се има предвид, когато се налага изострено внимание, т.е. при управление на моторни превозни средства или работа с машини.

При клинични проучвания с ламотригин са били наблюдавани случаи на нежелани реакции от неврологичен характер, като напр. световъртеж и двойно виждане. Тъй като са налице индивидуални вариации по отношение на отговора на всички пациенти, лекувани с антиепилептични средства, то те трябва да се консултират с техния лекар относно специфичните последици при шофиране и епилепсия.

Не са били провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Две проучвания при доброволци са показали, че ефектът на ламотригин върху фината зрително-моторна координация, движенията на очите, контрола върху тялото и последващите седативни ефекти не са се различавали от тези при плацебо. В клинични изпитвания с ламотригин са съобщени нежеланите реакции от страна на нервната система като замаяване и диплопия. Поради това пациентите трябва да наблюдават как ламотригин се отразява върху способността им да шофират и да работят с машини.

### **4.8. Нежелани ефекти**

Използвана е следната условност за класификацията на нежеланите реакции:

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 включително изолирани случаи



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кожата и подкожна тъкан	Кожни обриви <sup>1</sup>			Синдром на Stevens-Johnson	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на кръвта и лимфната система					Хематологични отклонения <sup>2</sup>
Нарушения на имунната система					Синдром на свръхчувствителност
Психиатрични нарушения		Раздразнителност Агресия			Тикове, халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Сънливост, безсъние, тремор, нистагъм, атаксия, сомнолентност			Ажитация, нарушено равновесие, нарушение на движенията, влошаване на Паркинсоновата болест, екстрапирамидни ефекти, хореоатетоза, увеличена честота на гърчовете <sup>3</sup>
Нарушения на окото	Двойно виждане, замъглено зрение			Конюнктивит	
Стомашно-чревни нарушения		Стомашно-чревни нарушения, гадене, повръщане, диария			
Нарушения на черния дроб и жлъчката					Повишени чернодробни показатели, нарушена чернодробна функция, чернодробна недостатъчност <sup>4</sup>
Нарушения на скелетната мускулатура и съединителната тъкан					Липс-подобни реакции
Общи нарушения		Умора			

<sup>1</sup>При двойно слепи допълнителни клинични проучвания кожни обриви са наблюдавани при 10% от пациентите приемащи ламотригин и при 5% от пациентите на плацебо. Кожните обриви водят до синдром на отнемането при 2% от пациентите лекувани с ламотригин. Кожният обрив обикновено е макулопапулозен, като се появява в течение на 8 седмици от започване на лечението и отзвучава с появата на синдрома на отнемането при ламотригин (вж. точка 4.4.). Сериозни кожни обриви са чести при децата (1%) и не толкова чести при възрастните (0,3%). Кожните обриви са по-чести, когато ламотригин се взема с други антиепилептични средства.

Рядко са били наблюдавани потенциално животозастрашаващи кожни обриви, включително синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдрома на Lyell). Макар, че по-голямата част от тези обриви отзвучават при развитието на синдрома на отнемането при ламотригин, някои пациенти са имали необратими cicatricexi и са наблюдавани редки случаи на летален изход. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност (като например фобрилитет, лимфаденопатия) може да съществуват въпреки, че обрив не е наличен. Ако се появят такива признаци и симптоми пациентът трябва незабавно да бъде прегледан и ако не може да се установи алтернативна етиология приложението на ламотригин да бъде спряно (вж. точка 4.4.).

Допълнително цялостният риск от обривите се установява да бъде подчертано свързан с:

- Високи начални дози на ламотригин и надвишаване на препоръчаната доза на лечение с ламотригин (вж. точка 4.2)
- Едновременно използване на валпроат (вж. точка 4.2).

Обриви са били наблюдавани също като част от синдрома на свръхчувствителност свързан с появата на различни общи симптоми като втрисане, лимфаденопатия, оток на лицето и нарушения от страна на черния дроб и кръвта. Синдромът показва широк спектър по клинична тежест и може макар и рядко да доведе до дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност (вж. точка 4.4.).

<sup>2</sup>Хематологични отклонения, които могат или не могат да бъдат свързани със синдрома на свръхчувствителност. Те включват неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения и много рядко апластична анемия и агранулоцитоза.

<sup>3</sup>Има данни, че ламотригин може да влоши симптомите на паркинсонизма при пациенти със съществуваща преди това Паркинсонова болест и отделни случаи на екстрапирамидни ефекти и хореоатетоза при пациенти с това основно състояние.

<sup>4</sup>Нарушение на чернодробната функция се наблюдава обикновено във връзка с реакции на свръхчувствителност, но има отделни случаи без прояви на свръхчувствителност.

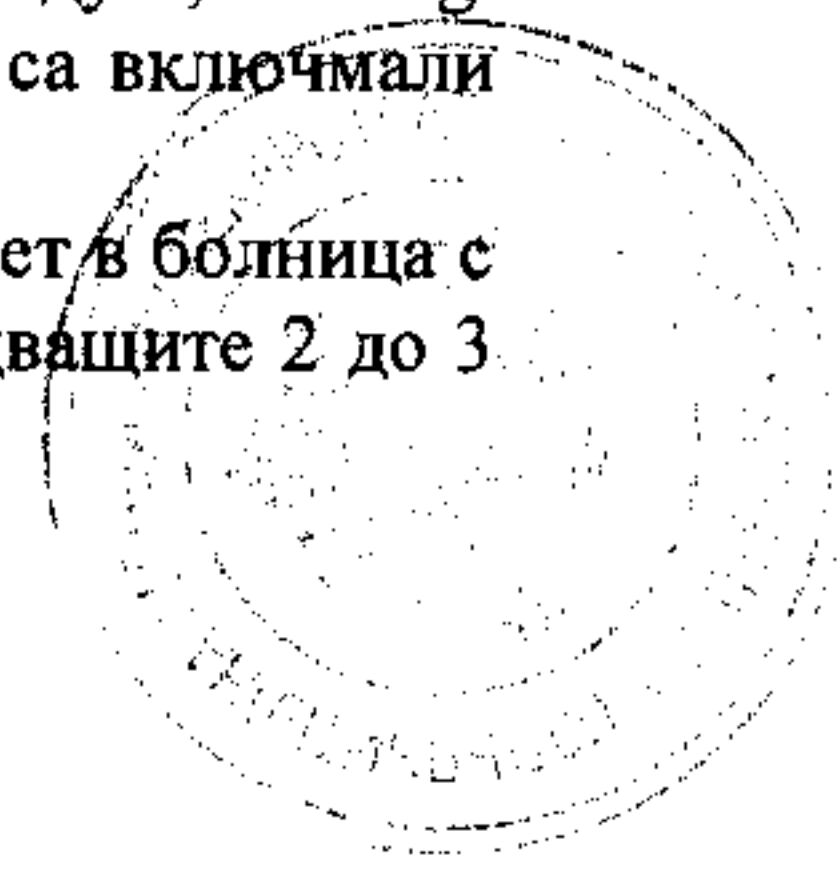
Има недостатъчно налични данни относно ефекта на ламотригин върху растежа, развитието и паметовите функции при децата.

#### **4.9. Предозиране**

##### **Симптоми и прояви**

Има данни при няколко пациенти за поглъщане на ламотригин в доза между 1,35 и 4 g. Клиничните последици не са били тежки, като проявите и симптомите са включвали нистагъм, атаксия, замаяност, сънливост, главоболие и повръщане.

Пациент, който е бил погълнал доза между 4 и 5 g ламотригин, е бил приет в болница с кома продължаваща 8-12 часа и последвана от възстановяване през следващите 2 до 3





дни. Друг пациент, който е бил погълнал 5,6 g ламотригин е бил намерен в безсъзнание. След лечение с активен медицински въглен при съмнение за отравяне, пациентът се е възстановил след сън в продължение на 16 часа.

### **Лечение**

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде приет в болница и да му се окаже подходящо поддържащо лечение. Терапията цели намаляване на абсорбцията (активен въглен, лаксативни средства или стомашен лаваж), ако е показан. Няма опит с хемодиализата като лечение на предозирането. При шестима доброволци с бъбречна недостатъчност 20% от ламотригина е бил отстранен от организма по време на 4-часова хемодиализа (вж. точка 5.2).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства  
АТС код: N03A X09

#### **Механизъм на действие**

Резултатите от фармакологични проучвания са показали, че ламотригин е блокер на волтажно зависимите натриеви канали. Той предизвиква волтажно зависим блок на поддържащите повтарящи се разряди в култура от неврони и инхибира патологичното освобождаване на глутамат (аминокиселина, която играе ключова роля в генерирането на епилептичните гърчове), като инхибира глутамат предизвиканите потенциали на действие.

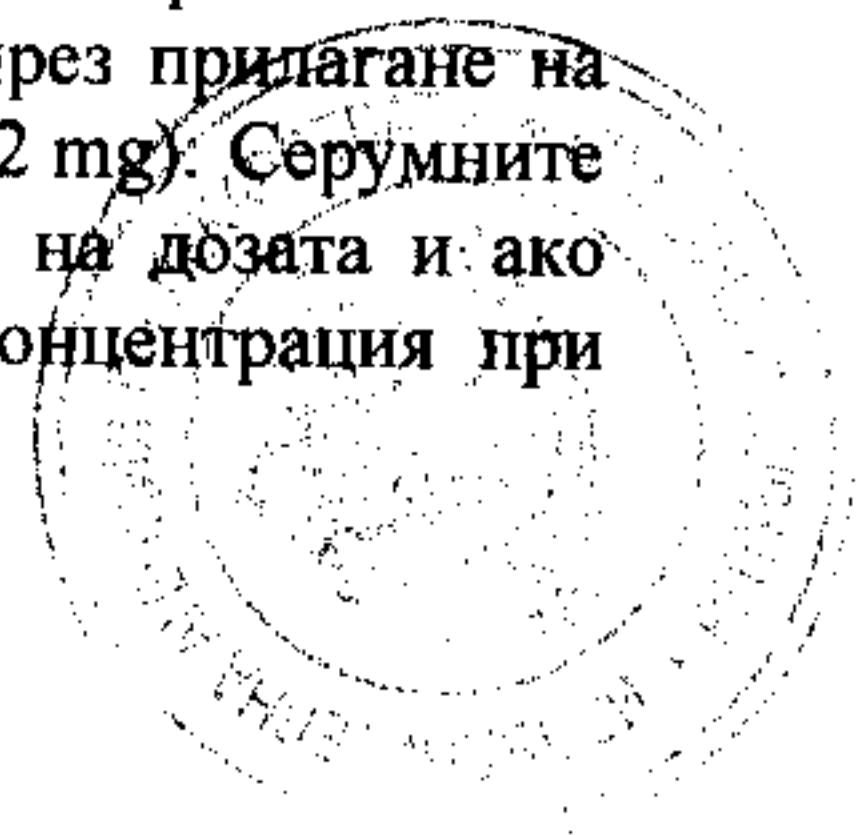
#### **Фармакодинамични ефекти**

В тестове предназначени да оценят ефектите на лекарствения продукт върху централната нервна система, получените резултати при използване на дози от 240 mg ламотригин, прилаган на здрави доброволци не са се различавали от плацебо, докато 1000 mg фенитоин и 10 mg диазепам, всеки поотделно, значително е увредил фината зрително-двигателна координация и движението на очите, повишава люлеенето на тялото и води до субективни седативни ефекти.

В друго изпитване единична перорална доза от 600 mg карбамазепин значително е нарушила фината зрително-двигателна координация и движенията на очите, докато повишава люлеенето на тялото и сърдечната честота, а от друга страна резултатите с ламотригин в дози 150 mg и 300 mg не са се различавали от тези на плацебо.

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

Ефикасността и безопасността на адювантната терапия при огнищни гърчове при пациенти на възраст между 1 и 24 месеца е била оценена в малко двойно сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване с оттегляне. Лечението е било започнато при 177 пациенти със схема на титриране на дозата, подобна на тази при деца на възраст между 2 и 12 години. Таблетките Елимил 2 mg са най-малката предлагана концентрация на лекарствения продукт, затова стандартната схема за дозиране в някои случаи по време на титриране на дозата е била адаптирана (напр. чрез прилагане на таблетка 2 mg през ден, когато изчислената доза е била по-малка от 2 mg). Серумните нива са били измерени в края на втората седмица от титрирането на дозата и ако концентрацията е превишавала с 0,41 micrograms/ml очакваната концентрация при



възрастни в този момент, следващата доза е била намалявана или не е била повишена. При някои пациенти в края на втората седмица е било необходимо намаляване на дозата с до 90%. Тридесет и осем отговорили на лечението (респондери) пациенти (>40% намаляване на честотата на гърчовете) са били рандомизирани да получат плацебо или ламотригин. Процентът на пациентите с неуспех на лечението е бил 84% (16/19 индивида) в рамото с плацебо и 58% (11/19) в рамото на лечение с ламотригин. Разликата не е била статистически значима: 23%, CI95%-2,6% <math>\diamond</math> 50,2%,  $p=0,07$ .

Общо на 256 пациента на възраст между 1 и 24 месеца е даван ламотригин в дозовия интервал от 1 до 15 mg/kg/дневно в продължение на до 72 седмици. Профилът на безопасност на ламотригин при деца на възраст от 1 месец до 2 години е бил подобен на този при по-големи деца, с изключение на клинично значимото влошаване на гърчовата симптоматика ( $\geq 50\%$ ), съобщавано по-често при деца под 2 годишн възраст (26%) спрямо по-големи деца (14%).

### Клинична ефикасност и безопасност при синдрома на Lennox-Gastaut

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

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### *Абсорбция*

Ламотригин се резорбира бързо и пълно от червата без значим "first pass" метаболизъм. Максимални плазмени концентрации се наблюдават около 2-3 часа след оралното приложение на лекарството. Преобладава висока вариабилност между отделните лица по отношение на максималната плазмена концентрация в състояние на равновесие. Времето на максимална плазмена концентрация леко се забавя след приемане на храна, но степента на резорбция не е повлияна. Фармакокинетичните показатели имат линейна зависимост до 450 mg – най-високата изпитвана еднократна доза.

### *Разпределение*

55% от ламотригин се свързва с плазмените протеини. Много малка е вероятността изместването му от плазмените протеини да окаже ефект върху неговата токсичност. Обемът на разпределение е приблизително 0,9 до 1,2 L/kg.

### *Метаболизъм*

Ламотригин индуцира собствения си метаболизъм в умерена степен в зависимост от дозата. Това води до намаление с 25% на плазмения полуживот в състояние на равновесие, когато 150 mg се прилагат два пъти дневно. Няма данни обаче, че ламотригин повлиява фармакокинетиката на други антиепилептични средства и е малко вероятно да има данни, показващи взаимодействия между ламотригин и лекарства, метаболизиращи от ензимите цитохром P450. UDP-глюкуронилтрансферазите са отговорни за метаболизма на ламотригин. Основният метаболит намерен в урината е 2-N- глюкуронид, което съответства на 65% от дозата.

### *Елиминиране*

Клирънсът и плазменият полуживот са независими от дозировката. Средното време на полуживот при здрави възрастни лица е 24 до 35 часа. Средният равновесен клирънс при здрави доброволци е  $39 \pm 14$  ml/min.

Клирънсът зависи предимно от метаболизма, последвано от елиминиране на глюкуронирани метаболити в урината. По-малко от 10% се елиминира в непроменен вид с урината, докато около 2% се екскретира с фекалиите. При проучване на лица със синдрома на Gilbert (дефицит на глюкуронил трансфераза) клирънсът е бил намален средно с 32% в сравнение с контролната група, докато



стойностите са в нормални граници при обикновената популация. Плазменият полуживот на ламотригин се повлиява значително при комбинирано лечение. Средният плазмен полуживот се намалява до около 14 часа, когато се дава с лекарства индуциращи лекарство-метаболизиращите ензими като карбамазепин или фенитоин и се увеличава средно на около 70 часа, когато се прилага едновременно с валпроат самостоятелно (вж. точка 4.2).

Клирънсът приспособен спрямо телесното тегло е по-висок при деца, отколкото при възрастни и е с най-високи стойности при деца под 5 годишна възраст. Плазменият полуживот на ламотригин е обикновено по-кратък при деца, отколкото при възрастни с ниво средно от около 7 часа, когато се дава с ензимни индуктори като карбамазепин и фенитоин и се увеличава до средни нива от 45 до 50 часа, когато се прилага едновременно с натриев валпроат самостоятелно (вж. точка 4.2).

### Линейност

Фармакокинетиката на ламотригин е линейна до 450 mg, което е най-високата изпитвана доза.

### **Специални групи пациенти**

#### Деца

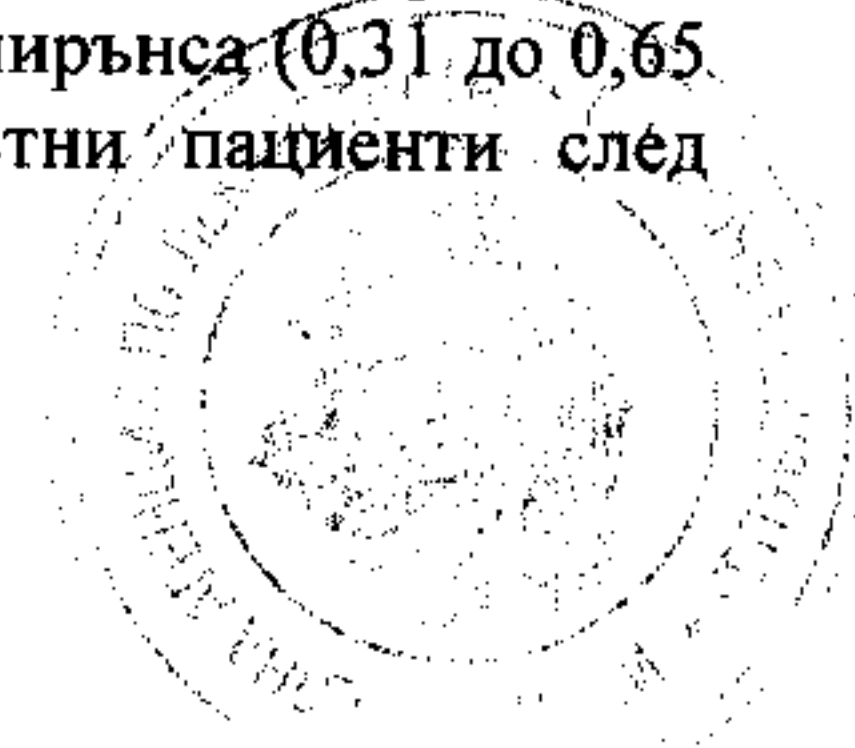
Коригираният спрямо телесното тегло клирънс при деца е по-висок в сравнение с възрастни, като най-високите стойности са при деца под пет-годишна възраст. Полу-животът като цяло е по-кратък при деца, отколкото при възрастни средно с приблизително 7 часа, когато се прилага едновременно с лекарствени продукти, индуциращи ензимите, като карбамазепин и фенитоин и се повишава до средни стойности от 45 до 50 часа, когато се прилага едновременно само с валпроева киселина (вж. точка 4.2).

#### Малки деца на възраст от 2 до 26 месеца

При 143 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 26 месеца и телесно тегло от 3 до 16 kg, получаващи подобни перорални дози на килограм телесно тегло, както децата по-големи от 2 години е била установена редуция на клиръса. Средният полу-живот при малки деца, под 26 месеца, получаващи ензим-индуцираща терапия е бил изчислен на 23 часа, 136 часа, когато се прилагат съвместно ламотригин и валпроат и 38 часа при пациенти лекувани без ензимни индуктори/инхибитори. Интер-индивидуалната вариабилност за пероралния клирънс е била по-висока в групата на педиатричните пациенти на възраст от 2 до 26 месеца (47%). Очакваните серумни концентрации при деца от 2 до 26 месечна възраст са били като цяло в същите граници като тези при по-големите деца, макар че при някои деца с телесно тегло под 10 kg е вероятно да се наблюдават по-високи стойности на C<sub>max</sub>.

#### Пациенти в старческа възраст

Резултатите от анализа на фармакокинетиката върху популация, включваща млади и по-възрастни пациенти с епилепсия, приети в еднакви проучвания са показали, че клирънса на ламотригин не се променя съществено клинично. След еднократни дози, клирънса намалява с 12% от 35 ml/min при пациенти на възраст 20 години, до 31 ml/min при пациенти на 70 години. Намалението след 48 седмици на лечение е било с 10% от 41 на 37 ml/min между групите с млади и по-възрастни пациенти. Допълнително фармакокинетиката на ламотригин е била проучена при 12 здрави по-възрастни лица, след прилагане на единична доза от 150 mg. Средният клирънс при по-възрастните (0,39 ml/min) се простира от порядъка на средните стойности на клирънса (0,31 до 0,65 ml/min), получен при 9 проучвания върху не толкова възрастни пациенти след еднократни дози от 30 до 450 mg.





#### Пациенти с увредена бъбречна функция

Единична доза от 100 mg ламотригин е била дадена на 12 доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и на други 6 пациенти на хемодиализа. Средният клирънс е бил 0,42 ml/min/kg (хронична бъбречна недостатъчност), 0,33 ml/min/kg (между хемодиализите) и 1,57 ml/min/kg (по време на хемодиализа), сравнени с 0,58 ml/min/kg при здрави доброволци. Средния плазмен полу-живот е бил 42,9h (хронична бъбречна недостатъчност), 57,4 h (между хемодиализите), и 13,0 h (по време на хемодиализа), сравнени с 26,2 h при здрави доброволци. Осреднено приблизително 20% (5,6 до 35,1) от наличния в организма ламотригин е бил отстранен по време на 4-часова хемодиализна процедура. За тази група пациенти началната доза ламотригин трябва да се основава на съпътстващата терапия на всеки отделен пациент; за пациенти със значително бъбречно увреждане може да е ефикасна по-ниска поддържаща доза (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Пациенти с увредена чернодробна функция

Фармакокинетично проучване с еднократна доза е било проведено върху 24 лица с различна степен на чернодробно увреждане и 12 здрави лица като контроли. Средният клирънс на ламотригин бе 0.31, 0.24 и 0.10 ml/min/kg при пациенти със степен А, В и С (класификация по Child-Pugh) на чернодробно увреждане респ. в сравнение с 0.34 ml/min/kg при здравите лица като контроли. Плазменият полуживот е бил: 36, 60 или 110 часа спрямо 32 часа при контролите. Обикновено трябва да се използват намалени дози при пациенти със степен В и С на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2.).

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

#### **Мутагенност**

Резултатите от широк спектър на мутагенни тестове са показвали, че употребата на ламотригин не представлява генетичен риск за хората.

#### **Канцерогенност**

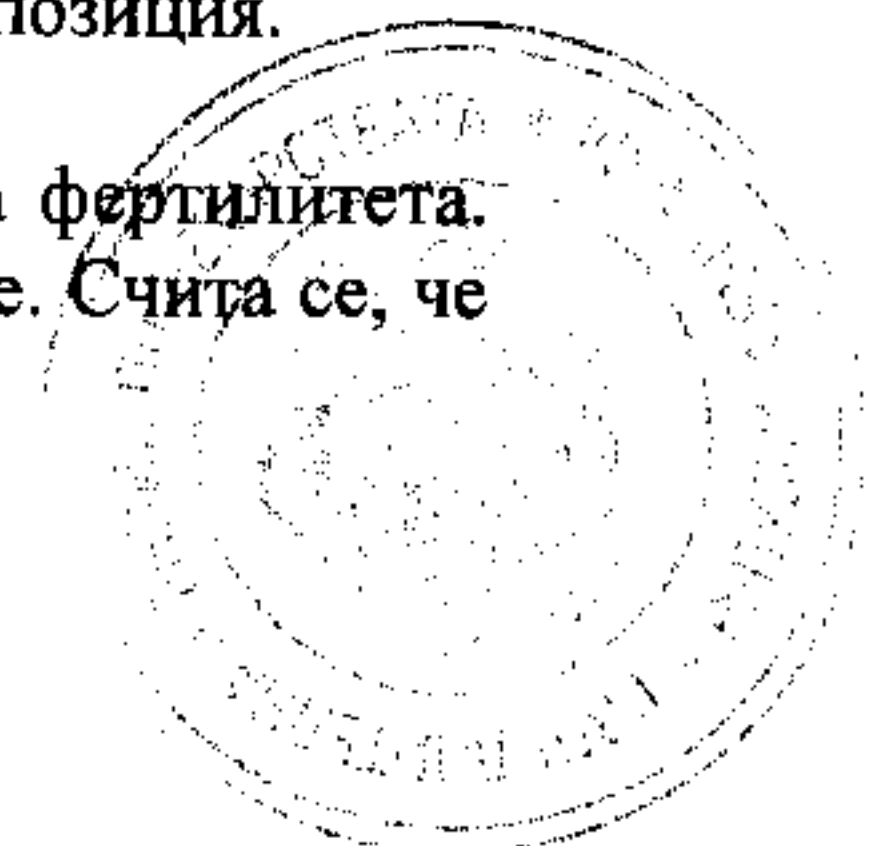
Продължителни проучвания върху плъхове и мишки са установили, че Ламотригин не показва канцерогенен ефект.

Основавайки се на проучвания за фармакологична безопасност, хронична токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал, неклиничните данни не са показвали специален риск за хората.

Проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието, проведени при гризачи и зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти, но при дози под или подобни на очакваната клинична експозиция е установено намалено тегло на плода и ратардация в скелетната осификация. Тъй като по-високи дози не могат да бъдат изпитани при животни, поради тежестта на токсичните ефекти по отношение на майката, тератогенният потенциал на ламотригин не е бил характеризирани над клиничната експозиция.

При плъхове, когато ламотригин е бил прилаган по време на гестационния и ранния пост-натален период са били наблюдавано повишена фетална и пост-натална смъртност. Тези ефекти са били установени при очакваната клинична експозиция.

Проучванията при животни с ламотригин не са показали увреждане на фертилитета. Ламотригин е понижил феталните нива на фолиева киселина при плъхове. Счита се, че



дефицитът на фолиева киселина е свързан с повишен риск от водени малформации както при животни, така и при хора.

Ламотригин е причинил дозо-зависимо инхибиране на hERG каналите в човешки ембрионални бъбречни клетки. IC50 е била приблизително деветократно по-висока от максималната терапевтична свободна концентрация. Ламотригин не е предизвикал удължаване на QT-интервала при животни в дози до приблизително два пъти по-високи от максималната свободна терапевтична концентрация. По време на клинично изпитване не са били установени клинично значими ефекти на ламотригин върху продължителността на QT-интервала при здрави възрастни доброволци (вж. точка 5.1).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (E 460)  
Кроскармелоза натрий  
Повидон  
Железен оксид, жълт (E 172)  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат (E 572)

### **6.2. Несъвместимости**

Няма данни.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

### **6.4. Специални предпазни мерки за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

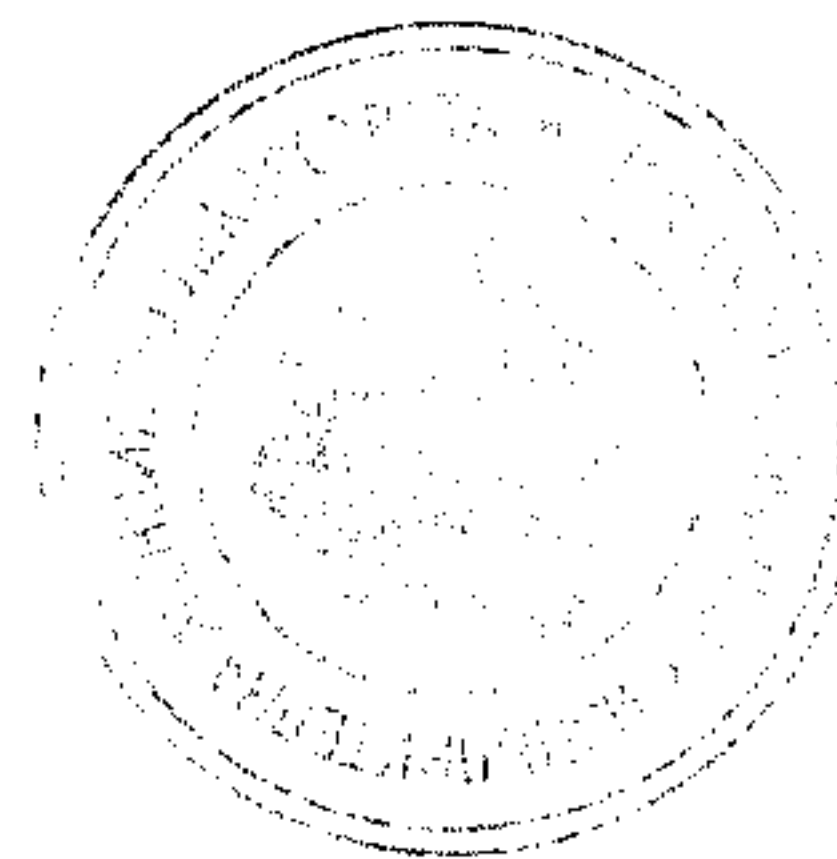
30, 56 и 100 таблетки в PVC/PVDC алуминиев блистер.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6. Указания за употреба**

Няма специални изисквания.

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

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.,  
Ostravska 29, 747 70 Opava-Komarov,  
Чехия



**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20060609

**9. ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

06.11.2006

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Септември 2008 г.

