

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Крит. характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	4088-91 / 10.04.09
27 / 25.11.08	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### LAMOTRIX

(LAMOTRIGINE)

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LAMOTRIX 25 tablets / ЛАМОТРИКС 25 таблетки

LAMOTRIX 50 tablets / ЛАМОТРИКС 50 таблетки

LAMOTRIX 100 tablets / ЛАМОТРИКС 100 таблетки

LAMOTRIX 200 tablets / ЛАМОТРИКС 200 таблетки

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Lamotrix таблетки от 25mg: Всяка таблетка съдържа 25mg ламотрижин (*lamotrigine*).

Lamotrix таблетки от 50mg: Всяка таблетка съдържа 50mg ламотрижин (*lamotrigine*).

Lamotrix таблетки от 100mg: Всяка таблетка съдържа 100mg ламотрижин (*lamotrigine*).

Lamotrix таблетки от 200mg: Всяка таблетка съдържа 200mg ламотрижин (*lamotrigine*).

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

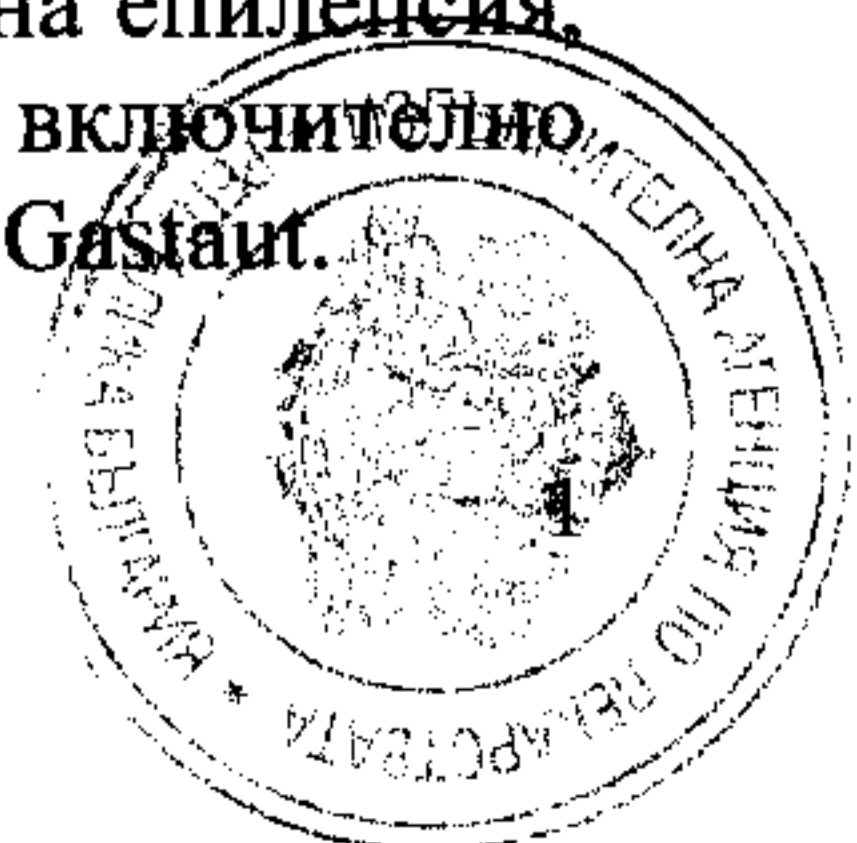
#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

**Епилепсия:**

Възрастни и деца над 12 години:

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



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

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

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

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

#### **Биполарно афективно разстройство:**

#### Възрастни на и над 18 години:

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

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

Таблетките трябва да бъдат поглъщани цели с малко вода.

Терапевтичната поддържаща доза при деца трябва да се мониторира в съответствие с теглото на детето и да се приспособява, ако се появят някакви промени в телесното тегло. Ако изчислената доза за деца, според телесното тегло, не е равна на цяла таблетка, прилаганата доза трябва да се приравни към по-ниския брой цели таблетки. Наличието на таблетки с различно съдържание на лекарственото вещество улеснява дозирането на продукта в зависимост от необходимата дневна доза, пресметната на база възраст и телесно тегло.

#### **Повторно започване на лечението:**

При повторно започване лечението с Lamotrigine при пациенти, които по някаква причина са прекъснали приема му, трябва да се прецени необходимостта от постепенно повишаване на дозата до поддържащата доза, тъй като рискът от сериозен обрив е свързан с високи начални дози и превишаване на препоръчителната доза за повишаване на lamotrigine (виж 4.4.). Колкото по-голям е интервалът от време след приема на предишната доза, толкова по-голямо внимание трябва да се



обърне на постепенното достигане на поддържащата доза. Когато интервалът от време след прекъсване на лечението с lamotrigine надвишава 5 полуживота (виж 5.2.), обикновено поддържащата доза на продукта трябва да се достигне според подходящата схема.

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

## **ЕПИЛЕПСИЯ:**

### **Дозирание при монотерапия на епилепсия:**

#### Възрастни и деца над 12 години (виж таблица 1):

Препоръчаната начална доза за монотерапия е 25mg веднъж дневно за две седмици, последвана от 50mg веднъж дневно за две седмици. След това, дозата трябва да бъде повишавана с максимално 50-100mg всеки 1-2 седмици, докато се достигне оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 100-200mg / дневно, прилагана еднократно дневно или като две разделени дози. Някои пациенти изискват 500mg дневно, за да постигнат искания отговор.

Началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да бъдат надхвърляни, за да се сведе до минимум риска от обриви (виж 4.4. *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*)

*Деца на възраст между 2 и 12 години:* Няма достатъчно данни в подкрепа на препоръчителен дозов режим за монотерапия при деца на възраст под 12 години.

### **Дозировка при добавъчно лечение на епилепсия:**

#### *Възрастни и деца над 12 години (виж таблица 1):*

При пациенти, приемащи valproate с / без никакви други противоепилептични лекарствени продукти (ПЕЛП), началната доза на lamotrigine е 25 mg през ден за две седмици, последвано от 25mg веднъж дневно за две седмици. След това, дозата трябва да бъде повишена с максимално 25-50mg на всяка 1-2 седмици, докато се постигне оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за



постигане на оптимален отговор е 100-200mg / дневно, прилагана веднъж дневно или като две равни дози.

При едновременен прием на антиепилептични продукти или други лекарствени продукти (виж 4.5.), които индуцират глюкоронирането на lamotrigine самостоятелно или едновременно с други АЕП (освен valproate), началната доза lamotrigine е 50mg веднъж дневно за две седмици, последвана от 100mg / дневно, приемана като две равни дози, за две седмици.

След това, дозата трябва да бъде повишавана с максимално 100mg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза, за постигане на оптимален отговор е 200-400mg / дневно, прилагана като две равни дози.

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

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

Схема на лечение	Седмица 1 и 2	Седмица 3 и 4	Поддържаща доза
Монотерапия	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или в два приема)  За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с 50-100 mg на всяка една до две седмици.
Добавяне към терапия с valproate, независимо от едновременен прием на други лекарства	12.5 mg (приемани като 25 mg през ден)	25 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или в два приема)  За да се постигне



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

Началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да бъдат надхвърляни, за да се сведе до минимум риска от обриви (виж *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

*Деца на възраст от 2 до 12 години (виж таблица 2):*

При пациенти, получаващи valproate с /без някакъв друг противоепилептичен лекарствен продукт (ПЕЛП), началната доза lamotrigine е 0.15mg / kg т.т. / дневно, прилагана веднъж дневно за две седмици, последвана от 0.3 mg/kg/ дневно, прилагана веднъж





дневно за две седмици. След това, дозата трябва да се повишава с максимално 0.3mg/kg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 1-5 mg/kg / дневно, прилагана веднъж дневно или като две равни дози, като не трябва да превишава 200 mg дневно.

При едновременен прием на антиепилептични продукти или други лекарствени продукти (виж 4.5.), които индуцират глюкуронирането на lamotrigine самостоятелно или в комбинация с АЕЛП (освен valproate), началната доза lamotrigine е 0.6mg/kg т.т. / дневно, прилагана като две равни дози, за две седмици, последвана от 1.2mg / kg т.т. дневно, за две седмици. След това, дозата трябва да бъде повишавана с максимално 1.2mg / kg на всеки 1-2 седмици, докато се постигне оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза, за постигане на оптимален отговор е 5-15mg / kg / дневно, прилагана като две равни дози като не трябва да превишава 400 mg дневно.

При пациенти, приемащи oxcarbazepine без индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, началната доза на lamotrigine е 0.3 mg/kg дневно, в един или два приема, за две седмици, последвани от 0.6 mg/kg дневно, в един или два приема, за две седмици. След това дозата трябва да се повиши максимум с 0.6 mg/kg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 1 до 10 mg/kg веднъж дневно или в два приема, като не трябва да се надвишава 200 mg за ден.

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

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

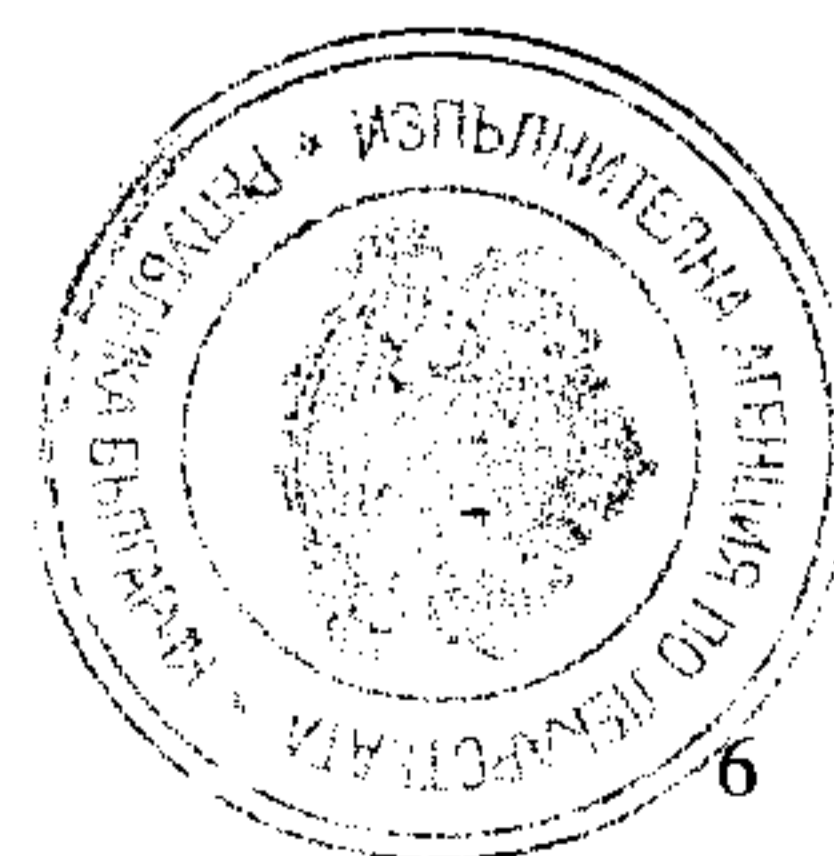
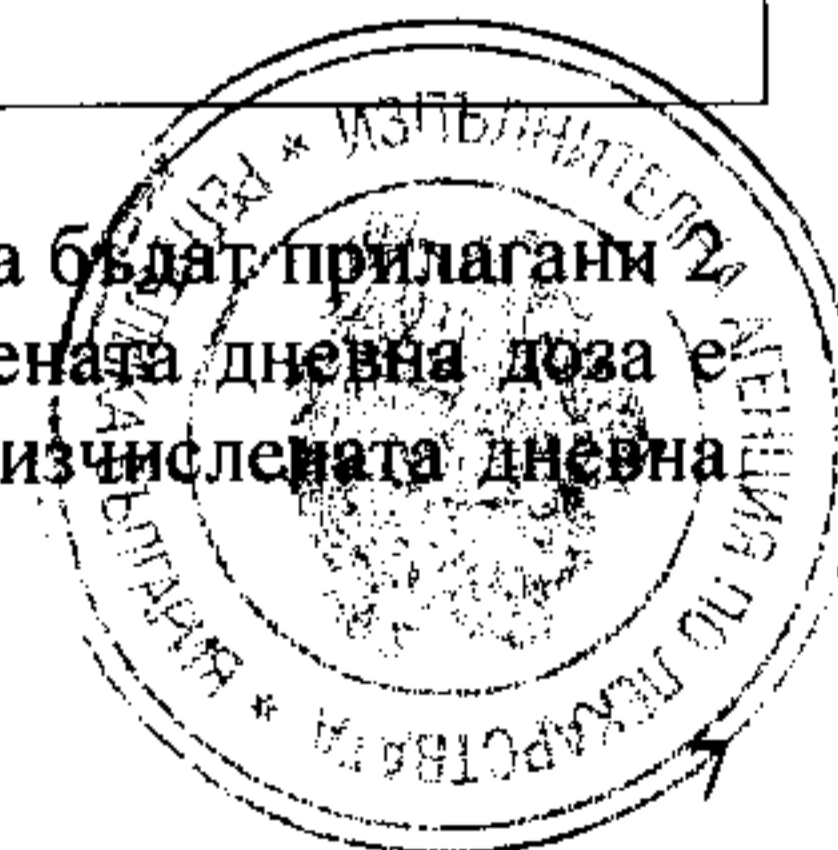


Схема на лечение		Седмица 1 и 2	Седмица 3 и 4	Поддържащо лечение
Добавяне към терапия с valproate, независимо от едновременен прием на други лекарства		0.15 mg/kg* (веднъж дневно)	0.3 mg/kg (веднъж дневно)	Повишаване с 0.3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор от терапията, като за поддържане контрол на състоянието 1-5 mg/kg дневно (в един или два приема); дневната доза да не превишава 200 mg
Добавяне към терапия без valproate	Тази схема на дозиране трябва да се използва с:  Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone  или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5.)	0.6 mg/kg (в два приема)	1.2 mg/kg (в два приема)	Повишаване с 1.2 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на поддържаща доза от 5-15 mg/kg (веднъж дневно или в два отделни приема) до максимум 400 mg за ден
	С oxcarbazepine без индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine.	0.3 mg/kg (в един или два приема)	0.6 mg/kg (в един или два приема)	Повишаване с 0.6 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на поддържаща доза от 1-10 mg/kg (веднъж дневно или в два отделни приема) до максимум 200 mg за ден
При пациенти, приемащи АЕП, при които не са известни фармакокинетичните взаимодействия с lamotrigine (виж 4.5.), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за lamotrigine, едновременно с valproate				

\* Забележка: Ако изчислената дневна доза е 1-2 mg, могат да бъдат прилагани mg lamotrigine през ден за първите 2 седмици. Ако изчислената дневна доза е по-ниска от 1 mg, продуктът не трябва да се прилага. Ако изчислената дневна



доза е 2.5-5 mg, може да се приемат 5 mg през ден за първите 2 седмици. Ако изчислената дневна доза е по-ниска от 2.5 mg, да не се приемат таблетките от 5 mg. Съгласно препоръчаната дозировка с таблетките от 5 mg не е възможно прецизно въвеждане в терапията при деца с тегло под 17 kg.

Началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да бъдат надхвърляни, за да се сведе до минимум риска от обриви (виж *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*)

**Деца на възраст под 2 години:** Няма достатъчно данни за употребата на lamotrigine при пациенти на възраст под 2 години.

***Общи препоръки за дозиране при епилепсия:***

При спиране на приема на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти за преминаване към монотерапия с lamotrigine или при прибавяне на други ПЕЛП или други лекарствени продукти към схема на лечение, съдържаща lamotrigine трябва да се обърне внимание на възможния ефект върху фармакокинетиката на lamotrigine (виж 4.5.).

**БИПОЛАРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО:**

**Възрастни над 18 години:**

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

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

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

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





Таблица 3 – препоръки за повишаване на дозата до постигане на поддържаща дневна стабилизираща доза при възрастни (над 18 години), лекувани за биполарно афективно разстройство

Схема на лечение	Седмици 1-2	Седмици 3-4	Седмица 5	Таргетна доза на стабилизация (седмица 6)**
А) Допълващо към лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate	12.5 mg (по 25 mg през ден)	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделено на две дози)	100 mg (веднъж дневно или разделено на две дози); максимална дневна доза 200 mg
Б) Допълващо към лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine, при пациенти, които НЕ приемат инхибитори като valproate  Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5.)	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (разделено на две дози)	200 mg (разделено на две дози)	300 mg през седмица 6, при необходимост се повишава до 400 mg/дневно през седмица 7 (разделено на две дози)
В) Монотерапия с lamotrigine или допълващо лечение при пациенти, приемащи lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine или други лекарства, за които е известно, че незначително индуцират или	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделено на две дози)	100 mg (веднъж дневно или разделено на две дози)	200 mg (между 100-400 mg) (веднъж дневно или разделено на две дози)



инхибира глюкуронирането на lamotrigine				
Забележка: При прием на ПЕЛП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва повишаване на дозата на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate				

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

А) Допълващо към лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate

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

Б) Допълващо към лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine при пациенти, които не приемат инхибитори като valproate. Тази схема на дозиране трябва да се използва с Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbitone, Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5.)

При пациенти, които се лекуват с лекарствени продукти, които индуцират глюкуронирането на lamotrigine, и не приемат valproate, началната доза lamotrigine е 50 mg веднъж дневно за две седмици, последвано от 100 mg / дневно, разделени в две дози, за две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 200 mg / дневно, приемани разделени в две дози, през седмица 5. През седмица 6 дозата може да се увеличи до 300 mg / дневно. Въпреки това, обичайната таргетна доза за постигане на оптимален отговор е 400 mg / дневно, разделени в две дози, които могат да се приемат от седмица 7 нататък.

В) Монотерапия с lamotrigine или допълващо лечение при пациенти, приемащи lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine или други

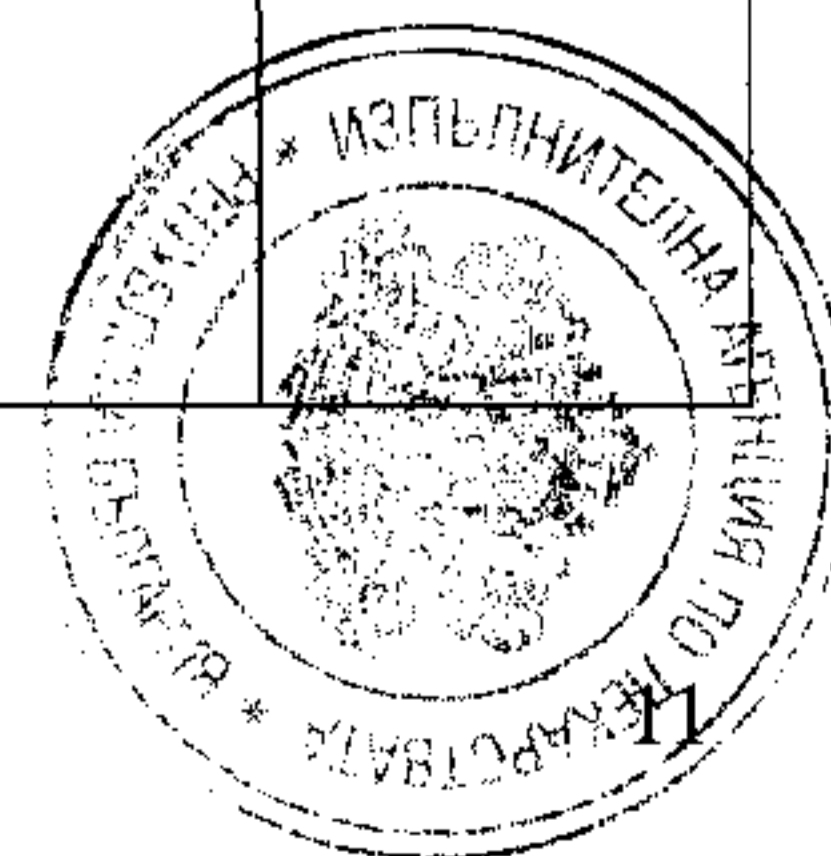


лекарства, за които е известно, че незначително индуцират или инхибират глюкуронирането на lamotrigine

Началната доза lamotrigine при пациенти, които приемат lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine и не приемат индуктори или инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine или са на монотерапия с lamotrigine, началната доза lamotrigine е 25 веднъж дневно за две седмици, последвано от 50 mg веднъж дневно (или разделени в две дози), за две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 100 mg / дневно, през седмица 5. Обичайната таргетна доза за постигане на оптимален отговор е 200 mg / дневно, приемани веднъж дневно или разделени в две дози. В клинични изпитвания обаче, са използвани дози между 100 и 400 mg. При постигане на таргетна дневна доза (поддържаща, стабилизираща доза), приемът на другите психотропни лекарства може да спре по посочената по-долу схема (виж Таблица 4).

Таблица 4 - поддържаща, стабилизираща обща дневна доза при биполарно афективно разстройство след спиране на лечението със съпътстващи психотропни или антиепилептични лекарствени продукти

Схема на лечение	Седмица 1	Седмица 2	От седмица 3 нататък *
(а) След спиране на съпътстващото лечение с инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate	Двойна стабилизираща доза, не повече от 100 mg седмично  т.е. таргетната стабилизираща доза от 100 mg дневно ще бъде увеличена през седмица 1 до 200 mg дневно	Поддържане на тази доза (200 mg дневно) (разделена в два приема)	
(б) След спиране на съпътстващото лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine, в зависимост от началната поддържаща доза	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
Тази схема на дозиране трябва да се използва с:			



Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5.)			
(в) След спиране на съпътстващото лечение с други психотропни или антиепилептични средства с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine (вкл. lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine)	Поддържане на таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg дневно) (разделена в два приема) (между 100-400 mg)		
Забележка: При прием на ПЕЛП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва схема на лечение с lamotrigine, както при едновременен прием с valproate			

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

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

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

(б) След спиране на съпътстващото лечение с индуктори на глюкуронирането на lamotrigine, в зависимост от началната поддържаща доза. Тази схема на дозиране трябва да се използва с Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbitone, Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5.)

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



(в) След спиране на съпътстващото лечение с други психотропни или антиепилептични средства с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine (вкл. lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine)

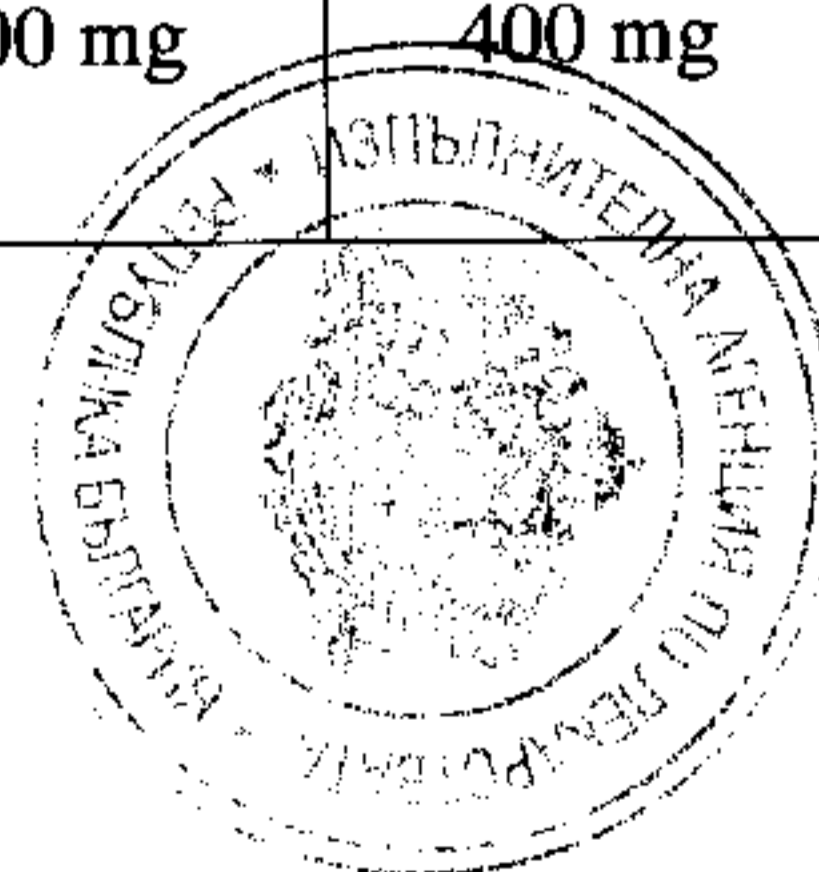
Таргетната доза, постигната по схемата за повишаване на дозата, трябва да се поддържа по време на спиране на приема на другите лекарства.

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

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

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

Схема на лечение	Настояща стабилизираща доза lamotrigine (mg/ден)	Седмица 1	Седмица 2	От седмица 3 нататък
(а) Прибавяне на инхибитори на глюкуронирането на lamotrigine, напр. valproate, в зависимост от дозата lamotrigine	200 mg	100 mg	Поддържаща доза (100 mg/ден)	
	300 mg	150 mg	Поддържаща доза (150 mg/ден)	
	400 mg	200 mg	Поддържаща доза (200 mg/ден)	
(б) Прибавяне на индуктори на	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg

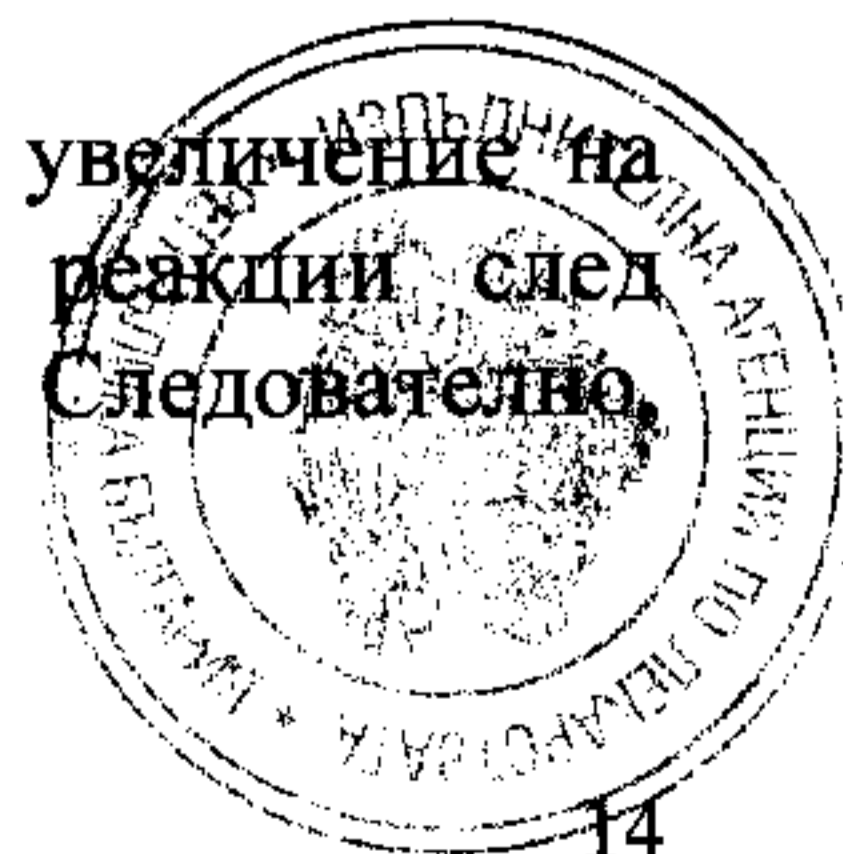




глюкуронирането на lamotrigine, при пациенти, които не приемат valproate и в зависимост от дозата на lamotrigine.  Тази схема на дозиране трябва да се използва с: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone или с други индуктори на глюкуронирането на lamotrigine (виж 4.5.)	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(в) Прибавяне на други психотропни или антиепилептични лекарствени продукти с незначително фармакокинетично взаимодействие с lamotrigine, напр. lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine	Поддържаща таргетна доза, постигната при повишаване на дозата (200 mg / дневно) (между 100-400 mg)			
Забележка: При прием на ПЕЛП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва схема на лечение с lamotrigine, както при едновременен прием с valproate				

Спиране на лечението с lamotrigine при пациенти с биполярни афективни разстройства

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



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

#### Деца под 18 години:

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

### **Общи препоръки за дозиране на lamotrigine при специални групи пациенти**

#### **Жени, приемащи хормонални контрацептиви**

(а) *Започване на терапия с lamotrigine при жени, които вече приемат хормонални контрацептиви:* въпреки че е установено, че пероралните контрацептиви повишават клирънса на lamotrigine (виж 4.4. и 4.5.), не е нужно да се прави корекция спрямо препоръчаната схема за повишаване на дозата на lamotrigine, ако тя е базирана единствено на употребата на хормонални контрацептиви. Повишаването на дозата трябва да следва препоръчаната схема на лечение, базирана на това дали lamotrigine се добавя към терапия с инхибитор на глюкуронирането на lamotrigine, като valproate; дали lamotrigine се добавя към терапия с индуктор на глюкуронирането на lamotrigine, като carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone или rifampicin; или lamotrigine се добавя към терапия, в която не се използват valproate, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone или rifampicin (виж таблица 1 относно дозиране за лечение на епилепсия и таблица 3 относно дозиране за лечение на биполарно ефективно разстройство).

(б) *Започване на прием на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози lamotrigine и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на lamotrigine:* може да е необходимо поддържащата доза lamotrigine да се увеличи до два пъти в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж 4.4. и 4.5).

(в) *Спиране на прием на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържаща доза lamotrigine и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на lamotrigine:* може да е



необходимо поддържащата доза lamotrigine да се намали до 50% в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж 4.4. и 4.5).

**Употреба при пациенти в напреднала възраст (над 65 години):** При тази група пациенти, не е необходима промяна на дозата. Фармакокинетичното поведение на lamotrigine не се различава значително при пациенти в зряла и напреднала възраст.

**Чернодробна недостатъчност:** При тази група пациенти, е необходимо намаление на дозата, в съответствие със степента на недостатъчността. При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен B) се препоръчва намаление на дозата с 50%, докато при хора с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен C) се препоръчва намаление на дозата с 75%. Повишението на дозата и поддържащата доза трябва да се приспособят в съответствие с клиничния отговор и минималната ефективна доза.

**Бъбречна недостатъчност:** lamotrigine трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност началните дози lamotrigine трябва да са спрямо схемата на прием на ПЕЛП на пациента; намалени поддържащи дози може да са ефективни при пациенти със значимо увреждане на бъбречната функция (виж 4.4.). За по-подробна фармакокинетична информация виж 5.2.

### 4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към lamotrigine или към някое от помощните вещества на таблетката.

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

Терапията с lamotrigine може да предизвика нежелани кожни реакции, обикновено през първите два месеца от лечение. Повечето от тях са леки и самолимитиращи се. Рядко, могат да се проявят сериозни и потенциално животозастрашаващи обриви (включително синдром на Stevens Johnson и токсична епидермална некролиза) (виж *Нежелани лекарствени реакции*).



За възрастните на които е прилаган lamotrigine в препоръчаните дози, честотата на тежките кожни реакции е 1 на 500 лица с епилепсия. Приблизително половината от тези случаи са били докладвани като синдром на Stevens Johnson (1:1000).

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

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

Наличието на обрив при деца може погрешно да бъде прието за инфекция. Лекарят винаги трябва да има предвид възможността за нежелана кожна реакция при деца, които развият обрив и треска, по време на първите два месеца лечение.

Рискът от поява на обрив се увеличава, когато началната приложена доза lamotrigine е по-висока от препоръчаната и се превиши препоръчаната доза за повишаване. Същото е валидно, когато се прилага съвместно с valproate, тъй като средното време на полуживот на lamotrigine се повишава с до два часа.

Пациентите, които развият обрив трябва да спрат lamotrigine, докато стане ясно, че обривът не е лекарственообусловен. Не е възможно сигурно да предвиди кои обриви ще се окажат животозастрашаващи, затова lamotrigine трябва да бъде спряно при първите признаци на обрив, докато стане ясно, че обривът не е лекарственообусловен. Въпреки това, спирането на лечението може да не профилактира обрива да стане животозастрашаващ или трайно инвалидизиращ, или обезобразяващ. Препоръчително е лечението с lamotrigine да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишно лечение с lamotrigine, освен ако потенциалните ползи надвишават възможния риск.

Обривът може да бъде част от синдрома на свръхчувствителност, свързан с различни симптоми, като треска, лимфаденопатия, отоци по лицето, и хематологични или чернодробни нарушения (виж 4.8.).

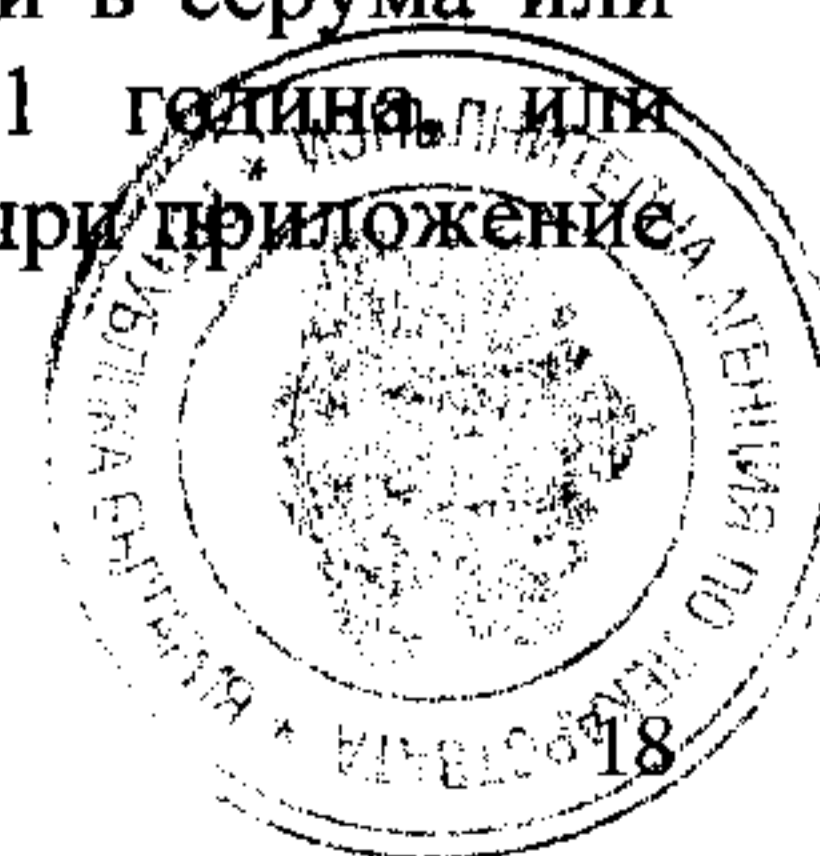


Синдромът показва широк спектър на клинична тежест и рядко може да доведе до дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) и многоораганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че ранните белези на свръхчувствителност (например треска, и лимфаденопатия) могат да са налични преди поява на обрива. Лекарят трябва да инструктира пациента да разпознава първите белези на свръхчувствителност, за да се обърне за съответна, незабавна медицинска помощ. Ако са налични подобни симптоми, пациентът трябва да бъде незабавно прегледан. *Ако не може да се установи алтернативна причина за симптомите, lamotrigine трябва да бъде спряно.*

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.

В случаите, при които или се спират противоепилептични лекарствени продукти, за да се постигне монотерапия с lamotrigine, или се добавят противоепилептични лекарствени продукти към монотерапия с lamotrigine, е важно да се имат предвид съответните ефекти, които те могат да окажат върху фармакокинетиката на lamotrigine.

Lamotrigine, като слаб инхибитор на дихидрофолат-редуктазата може да интерферира с фолатния метаболизъм. По време на продължително приложение при хора, lamotrigine не е предизвикал значителни промени в концентрацията на хемоглобина, средния обем на еритроцитите, или фолатните концентрации в серума или червените кръвни клетки, при приложение до 1 година, или фолатните концентрации в червените кръвни клетки, при приложение до 5 години.





При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се очаква акумулиране на глюкоронидни метаболити. Въпреки че, фармакокинетичното поведение на лекарствения продукт остава същото след еднократно приложение, продължителното приложение при такива пациенти трябва да става с внимание.

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, началната и поддържаща дози трябва да се намалят с 75%. При тази група пациенти, лекарственият продукт трябва да се прилага с извънредно внимание.

### **Епилепсия:**

Подобно на другите противоепилептични лекарствени продукти, lamotrigine не трябва да бъде рязко спиран, защото може да се предизвикат ребаунд-гърчове. Освен в случаите, когато има причини, свързани с безопасността (развитие на описаните реакции на свръхчувствителност, напр. обриви), изискващи незабавно спиране, дозата на lamotrigine трябва да бъде постепенно намалявана за период от две седмици.

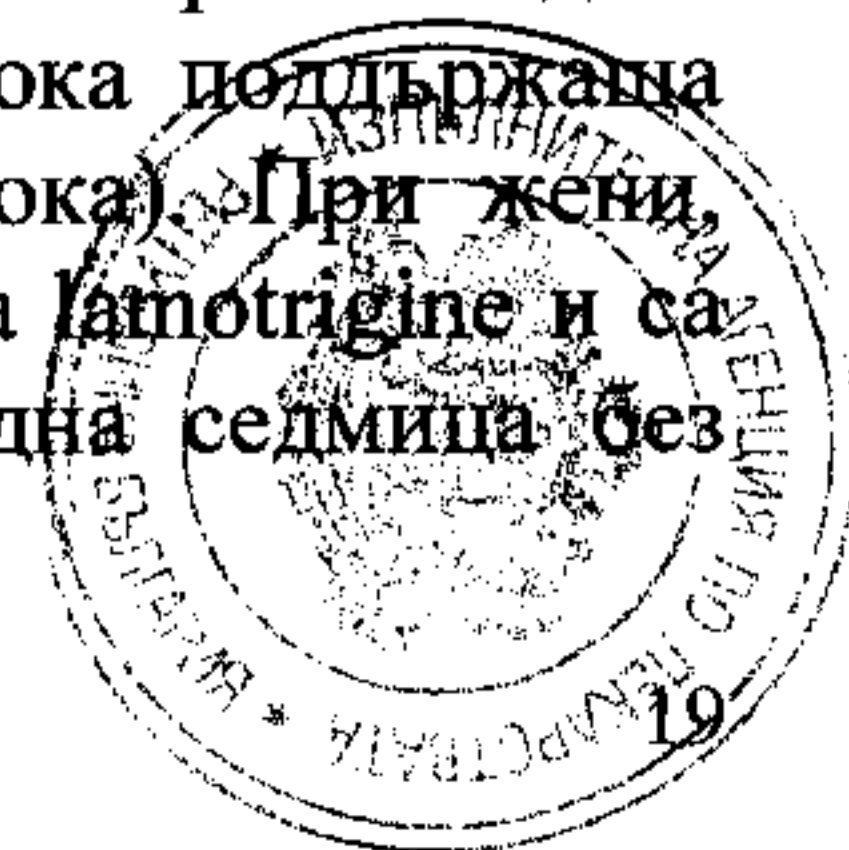
Когато lamotrigine е прилаган като допълнително лечение, рядко е имало смъртни случаи, в следствие бързо прогресиращо заболяване, с епилептичен статус, рабдомиолиза, многоорганна дисфункция и дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК). Не е установен приносът на lamotrigine към тези ефекти.

### **Биполарно афективно разстройство:**

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

### **Ефекти на хормоналните контрацептиви върху ефикасността на lamotrigine**

Установено е, че комбинацията ethinylloestradiol/levonorgestrel (30mcg / 150mcg) повишава клирънса на lamotrigine приблизително два пъти, което води до намаляване на нивата на lamotrigine (виж 4.5). За постигане на максимален терапевтичен отговор може да е необходимо чрез титрация да се достигне по-висока поддържаща доза lamotrigine (приблизително два пъти по-висока). При жени, които не приемат индуктор на глюкуронирането на lamotrigine и са на хормонален контрацептив, схемата включва една седмица без



прием на контрацептива, като е установено постепенно временно покачване на нивата на lamotrigine по време на седмицата без прием на контрацептива. Тези покачвания ще бъдат по-големи, когато дозата на lamotrigine е повишена в дните преди или по време на седмицата без прием на контрацептива. За указания за дозиране виж “Общи препоръки за дозиране на lamotrigine при специални групи пациенти в раздел 4.2”.

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

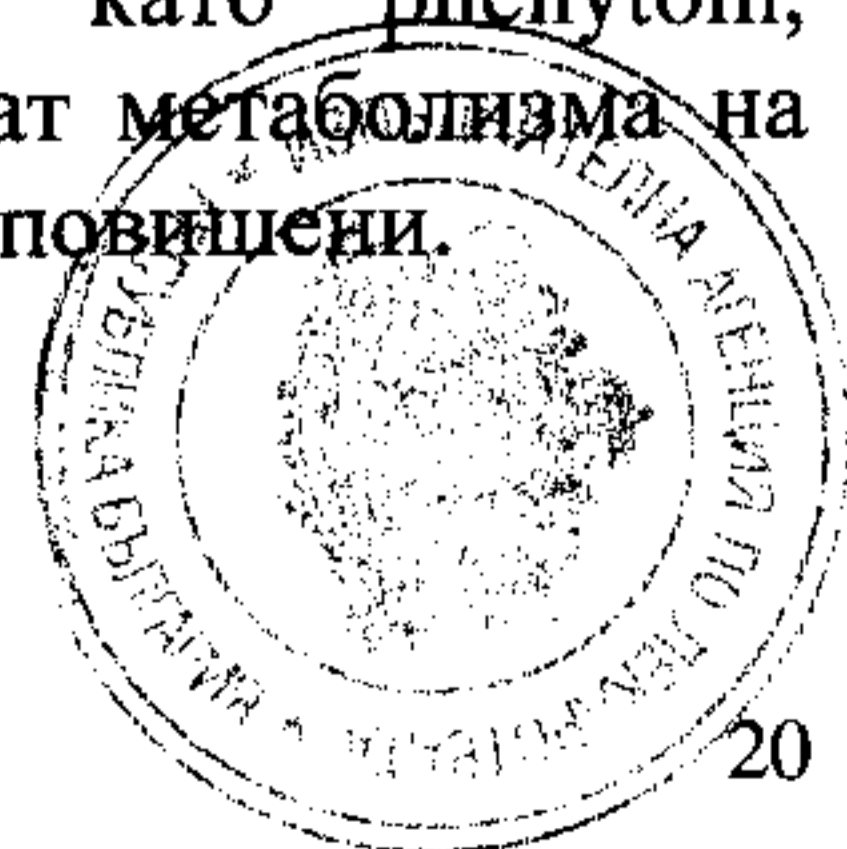
Не са провеждани проучвания с други перорални контрацептиви и хормонозаместителна терапия, въпреки че е възможно те да повлияят фармакокинетичните параметри на lamotrigine по идентичен начин.

#### **Ефекти на lamotrigine върху ефикасността на хормоналните контрацептиви:**

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

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

Противоепилептичните лекарствени продукти като phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone и primidone усилват метаболизма на lamotrigine. Дозовите потребности могат да бъдат повишени.



Sodium valproate се конкурира с lamotrigine за чернодробните лекарствено-метаболизиращи ензими и по този начин забавя метаболизма на lamotrigine и удължава елиминационният полуживот от плазмата с приблизително два пъти.

Установено е, че UDP-глюкуронил трансферазите са ензимите, отговорни за метаболизма на lamotrigine. Няма данни за клинично значима индукция или инхибиране на чернодробната оксидираща метаболитна ензимна система, причинени от lamotrigine и са малко вероятни взаимодействия между lamotrigine и продуктите, които се метаболизират от цитохром Р450 ензимите. Lamotrigine може да индуцира своя собствен метаболизъм, което е умерено и е малко вероятно да има някакъв клинично значим ефект.

*Таблица 6: ефекти на други лекарства върху глюкуронирането на lamotrigine:*

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

\*Не са проучвани други перорални контрацептиви и лекарствени продукти за хормонозаместителна терапия (HRT). Възможно е, те да повлияват фармакокинетичните параметри на lamotrigine по сходен начин.

**Взаимодействия с антиепилептични лекарствени продукти**  
**(виж 4.2)**



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

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

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

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

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

#### **Взаимодействия с психоактивни агенти (виж 4.2)**

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



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

В едно изпитване с участие на възрастни здрави доброволци, прием на 15 mg olanzapine е намалил AUC и C<sub>max</sub> на lamotrigine, съответно средно с 24% и 20%. В повече случаи не се очаква това да има клинично значение. Установено е, че прием на 200 mg lamotrigine не повлиява фармакокинетиката на olanzapine.

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

#### Ефект на хормоналните контрацептиви върху фармакокинетиката на lamotrigine

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

#### Ефект на lamotrigine върху фармакокинетиката на хормоналните контрацептиви

В клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, прием на доза от 300 mg lamotrigine не е оказал ефект върху





фармакокинетиката на ethinyloestradiol съставката на комбинираната контрацептивна таблетка. Установено е умерено увеличение на пероралния клирънс на съставката levonorgestrel, водещо до намаление средно с 19% и 12% на AUC и C<sub>max</sub> на levonorgestrel. Определянето на серумните FSH, LH и естрадиол по време на изпитването показва намаляване на супресията на овариалната хормонална активност при някои жени, въпреки че измерванията на серумния прогестерон показват, че няма хормонални данни за овулация при никоя от 16-те жени. Не е изяснено въздействието на умереното повишение на клирънса на levonorgestrel и промените в серумния FSH и LH върху овулаторната активност на яйчника (виж 4.4). Не са проучвани ефектите на lamotrigine в дневни дози различни от 300 mg. Не са провеждани изпитвания с други хормонални лекарствени продукти.

**Взаимодействия с други лекарствени продукти:**

В изпитване с участието на 10 мъже доброволци е установено, че rifampicin повишава клирънса и намалява елиминационния полуживот на lamotrigine поради индукция на чернодробните ензими, отговорни за глюкуронирането. При пациенти, лекувани едновременно с rifampicin, трябва да се използва препоръчителната схема на лечение за lamotrigine и конкурентните индуктори на глюкуронирането (виж 4.2).

**4.6. Бременност и кърмене**

Не е известен ефекта на lamotrigine по време на бременност при хора. Затова lamotrigine не трябва да се прилага на бременни пациентки, освен ако потенциалната полза за майката не надвишава възможния риск за плода.

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

***Кърмене:***

Lamotrigine се излъчва в кърмата в концентрации обикновено 40-60 % от плазмените. Въпреки че, не са съобщени нежелани лекарствени



реакции при новородените, по време на лечение с lamotrigine, не се препоръчва кърмене.

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

В две изпитвания при доброволци е установено, че ефектите на lamotrigine върху финната зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективния седативен ефект не се различава в сравнение с плацебо.

Лечението с lamotrigine, при някои пациенти, може да предизвика неврологичен тип нежелани лекарствени реакции (като замайване, сомнолентност и двойно виждане). Поради това, в началото на лечението и до постигане на яснота за отговора към lamotrigine, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и работят с машини.

**Епилепсия:**

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

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

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

Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1 000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000).

**Епилепсия:**

*Нежелани реакции от страна на кожата и подкожните тъкани:*



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

По време на клинично приложение на lamotrigine:

**Много чести:** кожен обрив.

**Редки:** Синдром на Stevens Johnson.

**Много редки:** токсична епидермална некролиза.

При проведените двойносляпо проучвания кожните обриви се появяват при 10% от пациентите, приемащи lamotrigine и при 5% от пациентите, получаващи плацебо и водят до спиране на лечението при 2% от пациентите. Обривите, обикновено макулопапулозни по вид, се появяват като цяло през първите два месеца от започване на лечението и изчезват при спиране на lamotrigine (виж 4.4.).

Много рядко са съобщавани сериозни, потенциално животозастрашаващи кожни обриви, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (Lyell синдром). Повечето се възстановяват след спиране на лекарствения продукт. Някои пациенти дори имат необратими белези и рядко е имало смъртни случаи (виж 4.4.).

Рискът за развитие на обриви зависи от:

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

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

Приблизителната честота на сериозни кожни обриви при възрастни и деца на възраст над 12 години е 1 на 1000. Рискът е по-висок при деца под 12 годишна възраст (1 на 300 до 1 на 100). При деца появата на обрив може да бъде объркана с инфекция. Лекарите трябва да имат предвид възможността от лекарствени реакции при деца, които развият симптоми на обрив и треска по време на първите 8 седмици лечение.

Рискът от обриви се повишава, когато lamotrigine се употребява съвместно с valproic acid и когато препоръчителната начална доза lamotrigine и препоръчаното покачване на дозите се надвиши.



Пациентите, които развият обриви трябва да спрат lamotrigine. Не е възможно сигурно да се предвиди кои обриви ще се окажат животозастрашаващи, затова lamotrigine трябва да се спре при първите признаци на обрив, докато стане ясно, че обривът не е лекарственообусловен. Въпреки това, спирането на лечението няма да профилактира обрива да стане животозастрашаващ или трайно инвалидизиращ, или обезобразяващ (виж *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

*Нежелани реакции от страна на кръвната и лимфната система:*

**Много редки:** Има съобщения за хематологични реакции, които може да бъдат или да не бъдат свързани със синдрома на свръхчувствителност (виж *Нежелани реакции от страна на имунната система \*\**). Те включват неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия и агранулоцитоза.

*Нежелани реакции от страна на имунната система:*

**Много редки:** синдрома на свръхчувствителност\*\*

Проявяват се и реакции на свръхчувствителност, някои от които фатални или животозастрашаващи. Някои от тези реакции се свързват с различни системни симптоми, включително треска, лимфаденопатия, отоци по лицето, и хематологични и чернодробни нарушения. Синдромът показва широк спектър на клинична тежест и рядко може да доведе до дисиминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) и многоораганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че ранните белези на свръхчувствителност (например треска, и лимфаденопатия) могат да са налични преди поява на обрива. Ако са налични подобни симптоми, пациентът трябва да бъде незабавно прегледан. Ако не може да се установи алтернативна причина за белезите и симптомите, lamotrigine трябва да бъде спряно (виж *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

\*\* Обривите могат да се наблюдават самостоятелно или като част от синдрома на свръхчувствителност.

*Психатрични нарушения:*

**Чести:** раздразнителност

**Нечести:** агресия

**Много редки:** тикове, халюцинации, объркване.



*Нежелани реакции от страна на нервната система:*

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

**Много чести:** главоболие

**Чести:** сънливост, безсъние, замаяност, тремор

**Нечести:** атаксия.

По време на клиничното приложение на lamotrigine:

**Много чести:** главоболие, замаяност

**Чести:** нистагъм, тремор, атаксия, сънливост, безсъние.

**Много редки:** възбуденост, загуба на равновесие, двигателни смущения, влошаване на състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон, екстрапирамидни симптоми, хореоатетоза, увеличена честота на гърчове.

Има съобщения, че lamotrigine може да утежни симптомите на Паркинсон, при пациенти със съпътстваща болест на Паркинсон, и изолирани съобщения за екстрапирамидни реакции и хореоатетоза при пациенти без такова заболяване.

*Очни смущения:*

**Много чести:** диплопия, замъглено виждане

**Редки:** конюнктивит.

*Нежелани реакции от страна на храносмилателната система:*

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

**Чести:** гадене

По време на клиничното приложение на lamotrigine:

**Чести:** стомашно-чревни нарушения (включително повръщане и диария).

*Нежелани реакции от страна на черния дроб и жлъчните пътища:*

**Много редки:** Съобщавани са покачване на тестовете за чернодробна функция, чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност.

Чернодробната дисфункция, обикновено се проявява във връзка с реакциите на свръхчувствителност, но има съобщени изолирани случаи, без белези на свръхчувствителност.





*Нежелани реакции от страна на скелетната мускулатура и съединителната тъкан:*

**Много редки:** подобни на лупус реакции.

*Нежелани реакции от страна на целия организъм:*

**Чести:** уморяемост.

**Биполарно афективно разстройство:**

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

*Нежелани реакции от страна на кожата и подкожните тъкани:*

По време на клинични изпитвания при биполарно афективно разстройство:

**Много чести:** кожен обрив.

**Редки:** Синдром на Stevens Johnson.

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

*Нежелани реакции от страна на нервната система:*

По време на клинични изпитвания, при биполарно афективно разстройство:

**Много чести:** главоболие

**Чести:** възбуда, сънливост, замаяност.

*Нежелани реакции от страна на скелетната мускулатура и съединителната тъкан:*

По време на клинични изпитвания, при биполарно афективно разстройство:

**Чести:** артралгия.

*Нежелани реакции от страна на целия организъм:*

По време на клинични изпитвания, при биполарно афективно разстройство:



**Чести:** болка, болка в гърба.

#### 4.9. Предозиране

Съобщените случаи на предозиране включват поглъщане на 1.35 и 4g lamotrigine. Белезите и симптомите на предозоране с lamotrigine включват нистагъм, атаксия, замайване, сомнолентност, главоболие и повръщане.

Също е съобщен и случай за пациент, който е погълнал доза между 4 и 5g lamotrigine. Той е приет във болница в кома, продължила 8-12 часа. В крайна сметка се е възстановил през следващите 2 до 3 дни. Друг пациент е погълнал 5.6g lamotrigine. Намерен е в безсъзнание. След лечение с активен въглен за подозирана интоксикация, пациентът се е възстановил след сън, продължил 16 часа.

В случай на предозиране, пациентът трябва да се приеме във болница и да получи поддържащо лечение. Ако е показано, трябва да се направи стомашен лаваж.

### 5. Фармокологични свойства

АТС код: N03AX09

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Lamotrigine е зависим от дозата блокер на натриеви канали. Води до дозо - зависимо и волтаж-зависимо блокиране на продължителното, кръжашо възбуждение в култури от неврони и инхибира патологичното освобождаване на глутамат, аминокиселина, която играе ключова роля в генерирането на епилептични гърчове, като също инхибира предизвиканите от глутамата серии от акционни потенциали.

Действието на lamotrigine при здрави доброволци е подобно на това на плацебо, докато phenytoin и diazepam (приложени в терапевтични



доза) значително нарушават финната зрителна, моторна координация и очните движения, повишават олюляването и водят до субективни седативни ефекти. Подобни резултати са били получени, при приложението на carbamazepine на здрави доброволци.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Lamotrigine веднага се резорбира от червата, без значителен метаболизъм на първо преминаване. Максимални плазмени концентрации се достигат за около 2.5 часа. Наличието на храна ще забави достигането на максимални плазмени концентрации, но не засяга степента на резорбция.

Фармакокинетиката е линейна до дози от 450mg. Има значителни междуиндивидуални различия по отношение максималните стационарни концентрации, но индивидуалните концентрации варират много малко.

Около 55% от lamotrigine е свързан с протеините. Изместването от плазмените протеини е високо, но е малко вероятно да доведе до токсичност. Обемът на разпределение ( $V_d$ ) е 0.92 до 1.22 l/kg.

Lamotrigine се метаболизира от ензима УДФ-глюкуронил трансфераза.

Когато се прилага като монотерапия, lamotrigine индуцира своя собствен метаболизъм, в умерена степен, в зависимост от дозата. Lamotrigine не повлиява фармакокинетиката на другите противоепилептични лекарствени продукти или такива, които се метаболизират от cytochrome P450 ензимите.

Средните стационарни стойности на клирънса при здрави възрастни са  $39 \pm 14$  ml/min и не зависят от дозата. Lamotrigine се метаболизира до свързан 2-N-glucoronide (неактивен), който е основния метаболит, представляващ 70% от общите метаболити. Lamotrigine се метаболизира също до свързан 5-N-glucoronide (неактивен) и до метаболита 2-N-methyl (неактивен). Ензимите, отговорни за метаболизма на lamotrigine са глюкоронил трансферази. По-малко от 10% се екскретира непроменен в урината и 2% в изпражненията. Средният елиминационен полуживот е 24 до 35 часа.



При възрастни, съвместното приложение на lamotrigine и продукти, които активират глюкуронирането, като carbamazepine и phenytoin намалява полуживота на lamotrigine до приблизително 14 часа. Съвместното приложение на lamotrigine и sodium valproate увеличава полуживота до приблизително средно 70 часа (виж 4.2. и 4.5).

При деца полуживотът е по-кратък, отколкото при възрастни, със средна стойност приблизително 7 часа, когато се прилага с лекарствени продукти, които активират глюкуронирането, като carbamazepine и phenytoin. Полуживотът се повишава до 45-55 часа, когато се прилага съвместно само с sodium valproate. Границите на клирънса са по-високи при деца (на възраст 12 години и под нея), отколкото при възрастни. Най-високи стойности са съобщени при деца под 5 години.

Проведеният сравнителен фармакокинетичен анализ на популационно ниво при млади индивиди и при пациенти в напреднала възраст с епилепсия не установява клинично значими промени в клирънса на lamotrigine.

Лечението с lamotrigine при пациенти с бъбречна недостатъчност не е изучавано обширно. Фармакокинетични проучвания с еднократно дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност сочат, че фармакокинетиката на lamotrigine е малко повлияна, но плазмените концентрации на основния глюкорониден метаболит се повишават почти осем пъти, поради намаления бъбречен клирънс.

Лечението с lamotrigine при пациенти с чернодробно увреждане е изучавано във фармакокинетично проучване с приложение на еднократна доза lamotrigine. Началната доза, дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се редуцират с приблизително 50% при умерено тежка бъбречна недостатъчност и с 75% при тежка бъбречна недостатъчност.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за карциногенност при мишки и плъхове, след перорално приложение на lamotrigine до две години.



Lamotrigine не е мутагенен при наличие или отсъствие на метаболитно активиране, когато е тестван в два опита за генни мутации (Ames тест и *in vitro* mammalian mouse lymphoma assay). В два цитогенетична опита (*in vitro* опит с човешки лимфоцити и *in vivo* опит с костен мозък от плъх), lamotrigine не е повишил честотата на структурните и бройни хромозомни аномалии.

Няма доказателства за увреждане на фертилитета, отчетено при плъхове, на които се прилагани перорални дози lamotrigine.

Има теоретичен риск за човешки малформации, когато майката е лекувана с фолатен инхибитор по време на бременността, тъй като lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктаза. Въпреки това, няма доказателства за тератогенност при мишки, плъхове, или зайци, когато lamotrigine е прилаган перорално на бременни животни по време на периода на органогенеза.

## **6. Фармацевтични данни**

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

Всички концентрации от таблетките lamotrigine съдържат като помощни вещества:

лактоза,  
микрокристална целулоза,  
натриев нишестен гликолат,  
магнезиев стеарат,  
повидон и  
жълт железен оксид (E 172)

### **6.2. Несъвместимости**

Няма

### **6.3. Срок на годност**

36 месеца





#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява на сухо място, при температура под 30<sup>0</sup>С, далеч от влага и светлина

#### **6.5. Данни на опаковката**

Блистери от PVC/AL с 10 таблетки

Lamotrix таблетки от 25mg: Картонени кутии с по 30 таблетки

Lamotrix таблетки от 50mg: Картонени кутии с по 30 таблетки

Lamotrix таблетки от 100mg: Картонени кутии с по 30 таблетки

Lamotrix таблетки от 200mg: Картонени кутии с по 30 таблетки

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма

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

Medochemie Ltd, p.o box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LAMOTRIX 25 tablets / ЛАМОТРИКС 25 таблетки Рег. №20060162

LAMOTRIX 50 tablets / ЛАМОТРИКС 50 таблетки Рег. №20060163

LAMOTRIX 100 tablets / ЛАМОТРИКС 100 таблетки Рег. №20060164

LAMOTRIX 200 tablets / ЛАМОТРИКС 200 таблетки Рег. №20060165

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

11.04.2006 г.



## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

октомври 2008

