

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LAMOLEP 25, 50, 100, 200 mg tablets

ЛАМОЛЕП 25, 50, 100, 200 mg таблетки



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LAMOLEP 25 mg tablets
ЛАМОЛЕП 25 mg таблетки

LAMOLEP 50 mg tablets
ЛАМОЛЕП 50 mg таблетки

LAMOLEP 100 mg tablets
ЛАМОЛЕП 100 mg таблетки

LAMOLEP 200 mg tablets
ЛАМОЛЕП 200 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5301-5304/01.07.09
Одобрено:	31/10.02.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg lamotrigine (ламотрижин) във всяка таблетка.

За помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Lamolep 25 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис "L25" от едната страна.

Lamolep 50 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис "L50" от едната страна.

Lamolep 100 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис "L100" от едната страна.

Lamolep 200 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис "L200" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Епилепсия:

Възрастни и подрастващи: Ламотрижин е показан като моно- или допълваща терапия за лечение на парциални или генерализирани пристъпи, включително на тонично-клонични припадъци, и като допълваща терапия за припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, когато останалите налични комбинации антиепилептични лекарства се окажат неуспешни.

Деца на възраст от 2 до 12 години: Ламотрижин е показан като допълващо лечение за парциални или генерализирани пристъпи, включително тонично

Lamolep 25, 50, 100, 200 mg tabl.



клонични припадъци, и като допълваща терапия за пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, когато останалите налични комбинации противоепилептични лекарства се окажат неуспешни.
Монотерапия на типични абсанси.

Биполярни разстройства (възраст над 18 години)

Ламотрижин е показан за стабилизиране на настроението при пациенти с биполярни разстройства главно чрез предотвратяване на депресивните епизоди.
Ламолеп не е показан за интензивно лечение на манийни или депресивни епизоди.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общи препоръки за дозиране:

Приложение

Таблетките Ламолеп трябва да се приемат цели с малко вода.

Ако изчислената доза на ламотрижин (напр. за употреба при деца [само при епилепсия] или при пациенти с чернодробно увреждане) не може да се раздели на множество по-слаби таблетки, дозата, която трябва да се приложи е равна на най-близката по-ниска доза от цели таблетки.

Началната доза и последващите увеличения на дозата не трябва да се превишават, за да се сведе до минимум риска от обрив (виж раздел 4.4).

Когато се започне монотерапия с Ламолеп едновременно със спирането на съпътстващите противоепилептични лекарства (ПЕЛ) или се включват нови ПЕЛ към схеми с ламотрижин, трябва да се има предвид ефекта, който те биха могли да оказат върху фармакокинетиката на ламотрижин (виж раздел 4.5).

Повторно започване на терапия

Необходимостта от повишаване на поддържащата доза трябва внимателно да се прецени при повторно започване на ламотрижин при пациенти, които са прекъснали приема му, тъй като рискът от сериозен обрив е свързан с високите начални дози и с превишаване на препоръчаните покачвания на дозата на ламотрижин (виж раздел 4.4). Колкото по-продължителен е интервалът от предишната доза, толкова по-внимателно трябва да се извършва повишаването на поддържащата доза. Когато интервалът от спирането на ламотрижин превишава продължителността на пет полуживота (виж раздел 5.2), дозата на ламотрижин трябва по правило да се повишава до поддържащата доза съгласно подходяща схема.

Жени, приемащи хормонални контрацептиви:

(а) Започване на ламотрижин при пациентки, приемащи хормонални контрацептиви:

Въпреки че е доказано, че пероралните контрацептиви повишават клирънса на ламотрижин (виж раздели 4.4 и 4.5), не са необходими никакви промени на препоръките за повишаване на дозата на ламотрижин, ако се изхожда единствено от употребата на хормонални контрацептиви. Повишаването на дозата трябва да следва препоръчителните указания (виж Таблица 1).



(б) Започване на прием на хормонални контрацептиви при пациентки, приемащи поддържащи дози от ламотрижин и НЕПРИЕМАЩИ индуктори/инхибитори на глюкуронидирането на ламотрижин:

Може да се наложи да се повиши поддържащата доза на ламотрижин до два пъти в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж раздели 4.4 и 4.5).

(в) Спиране на хормоналните контрацептиви при пациентки, приемащи поддържащи дози от ламотрижин и НЕПРИЕМАЩИ индуктори/инхибитори на глюкуронидирането на ламотрижин:

Може да се наложи да се повиши поддържащата доза на ламотрижин с до 50% в зависимост от индивидуалния клиничен отговор (виж раздели 4.4 и 4.5).

Пациенти в напреднала възраст (над 65 годишна възраст):

Не са необходими никакви промени в дозировката на препоръчваната схема. Фармакокинетиката на ламотрижин при тази възрастова група не се различава значително от тази при останалите възрастни пациенти.

Чернодробно увреждане:

Началните дози, увеличението на дозите и поддържащите дози трябва по правило да се намалят с приблизително 50% при пациентите с умерено (степен В по Child-Pugh) и с 75% при тези с тежко (степен С по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Увеличения на дозите и поддържащите дози трябва да се променят според клиничния отговор.

Бъбречно увреждане:

При прилагане на ламотрижин при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се подхожда внимателно. При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност началните дози на ламотрижин трябва да се основават на схемата на ПЕЛ на пациентите; по-ниските дози може да са ефективни при пациентите със значително увреждане на бъбречната функция (виж раздел 4.4). За по-подробна информация относно фармакокинетиката, виж раздел 5.2.

Монотерапия с ламотрижин при епилепсия:

Възрастни и подрастващи

Началната доза при монотерапия е 25 mg един път на ден в продължение на две седмици, последвана от 50 mg веднъж дневно в продължение на две седмици. След това дозата може да се повишава с максимални стъпки от 50 до 100 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg/ден, приемана веднъж дневно или разделена на две дози. Някои пациенти се нуждаят от 500 mg/ден ламотрижин за постигане на желаните ефект.

Препоръчаните увеличения на дозата при възрастни и деца над 12 годишна възраст са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчвано повишаване на дозата при възрастни и подрастващи на монотерапия с ламотрижин.

1-2 седмици	3-4 седмици	Обичайна поддържаща доза
25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или разделена на две дози) За да се достигне до поддържащата, дозите могат да бъдат увеличавани с 50-100 mg на интервали 1 до 2 седмици.



Препоръчваната начална доза и последващата схема за увеличаване на дозата не трябва да превишават посочените, за да се сведе до минимум риска от кожен обрив (виж раздел 4.4).

Дозирание при допълваща терапия:

Възрастни и подрастващи

При пациенти, приемащи валпроат с/без някакво друго противоепилептично (ПЕЛ) лекарство, началната доза на ламотрижин е 25 mg *през ден* в продължение на две седмици, последвана от 25 mg веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да бъде увеличавана с максимум 25-50 mg на всяка 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 100-200 mg/ден, приемана веднъж дневно или разделена на две дози.

При пациенти, приемащи ензим-индуциращи ПЕЛ с/без никакви други ПЕЛ (с изключение на натриев валпроат), началната доза на ламотрижин е 50 mg веднъж дневно за две седмици, последвана от 100 mg/ден, приемани в две отделни дози за две седмици. След това дозата трябва да бъде увеличавана с максимум 100 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 200-400 mg/ден, приемана разделена на две дози. Някои пациенти се нуждаят от 700 mg/ден ламотрижин за постигане на желания отговор.

При пациенти, приемащи ПЕЛ, чието фармакокинетичното взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно (виж раздел 4.5), следва да се използва повишаване на дозата, препоръчано за ламотрижин със съпътстващ валпроат, след което дозата трябва да бъде увеличавана до постигане на оптимален отговор.

Таблица 2. Препоръчвано повишаване на дозата за възрастни и подрастващи на допълваща терапия с ламотрижин, включително употребата му при пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, когато останалите налични комбинации противоепилептични лекарства се окажат неуспешни.

Съпътстващо лечение	1-2 седмици	3-4 седмици	Обичайна поддържаща доза
Валпроат с/без никакви други ПЕЛ	12,5 mg (приемани като 25 mg през ден)	25 mg (веднъж дневно)	100-200 mg (веднъж дневно или разделена на две дози) За достигане на поддържащата, дозите могат да бъдат увеличавани с 25-50 mg всеки 1-2 седмици.
ензим-индуциращи ПЕЛ* с/без други ПЕЛ (с изключение на валпроат)	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (разделена на две дози)	200-400 mg/ден (разделена на две дози) За достигане на поддържащата, дозите могат да бъдат увеличавани със 100 mg всеки 1-2 седмици



ПЕЛ, чието фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно **	Важи схемата за повишаване на дозата, препоръчвана за приемащите валпроат.
--	--

* напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон

** напр. окскарбазепин

Препоръчваната начална доза и последващата схема за увеличаване на дозата не трябва да превишават посочените, за да се сведе до минимум риска от обрив (виж раздел 4.4).

Деца на възраст от 2 до 12 години:

Ламотрижин не се препоръчва като монотерапия при новодиагностицирани случаи на детска епилепсия. Телесното тегло трябва да се проследява и дозите на ламотрижин трябва да се преоценят, ако има някаква промяна на телесното тегло. При пациенти, приемащи валпроат с/без някакво друго противоепилептично (ПЕЛ) лекарство, началната доза на ламотрижин е 0,15 mg/kg телесно тегло/ден, приемана веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от 0,3 mg/kg телесно тегло/ден, приемана веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да бъде увеличавана с максимум 0,3 mg/kg на всяка 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 1-5 mg/kg телесно тегло/ден, приемана веднъж дневно или разделена на две дози. Въпреки всичко, максималната дневна доза не трябва да превишава 200 mg.

При пациенти, приемащи ензим-индуциращи ПЕЛ с/без някакво друго ПЕЛ (с изключение на валпроат): Началната доза на ламотрижин е 0,6 mg/kg телесно тегло/ден, приемана разделена на две дози в продължение на две седмици, последвана от доза 1,2 mg/kg телесно тегло/ден, приемана разделена на две дози за две седмици. След това дозата трябва да бъде увеличавана с максимум 1,2 mg/kg на всяка 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 5-15 mg/kg телесно тегло/ден, приемана разделена на две дози. Въпреки всичко, кумулативната дневна доза не трябва да превишава 400 mg.

При пациенти, приемащи ПЕЛ, чието фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно (виж раздел 4.5), следва да се използва повишаване на дозата, препоръчано за ламотрижин със съпътстващ валпроат, след което дозата трябва да бъде увеличавана до постигане на оптимален отговор.

Таблица 3. Препоръчвано повишаване на дозата при деца на възраст от 2-12 години на допълваща терапия с ламотрижин (общата дневна доза е изразена като mg на kg телесно тегло), включително употребата му при пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, когато останалите налични комбинации противоепилептични лекарства се окажат неуспешни. Телесното тегло трябва да се проследява и дозите на ламотрижин трябва да се преоценят, ако има някаква промяна на телесното тегло.

Съпътстващо лечение	1-2 седмици	3-4 седмици	Поддържаща доза
---------------------	-------------	-------------	-----------------



Валпроат с/без никакви други ПЕЛ	0,15 mg/kg** (веднъж дневно)	0,3 mg/kg** (веднъж дневно)	Дневната доза може да да бъде увеличавана с 0,3 mg/kg на всяка 1-2 седмици, за да се постигне поддържаща доза от 1-5 mg/kg (веднъж дневно или разделена на две дози) до максимум 200 mg/ден.
ензим- индуциращи ПЕЛ* с/без други ПЕЛ (с изключение на валпроат)	0,6 mg/kg** (разделена на две дози)	1,2 mg/kg (разделена на две дози)	Дневната доза може да да бъде увеличавана с 1,2 mg/kg на всяка 1-2 седмици, за да се постигне поддържаща доза от 5-15 mg/kg (веднъж дневно или разделена на две дози) до максимум 400 mg/ден.
ПЕЛ, чието фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно ***	Важи схемата за повишаване на дозата, препоръчвана за приемащите валпроат, след което <u>дозата трябва да бъде увеличавана до постигане на оптимален отговор.</u>		

* напр. фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, примидон)

** *Забележка:* Ако изчислената дневна доза е между 1 и 2 mg, тогава трябва да се прилагат по 2 mg ламотрижин през интервали от два дни в началните две седмици от лечението. Ламотрижин не трябва да се прилага, ако дневната доза е под 1 mg. Повишаването на дозата трябва винаги да се извършва с цели таблетки (*виж* Общи препоръки за дозиране).

*** напр. окскарбазепин

Препоръчаната начална доза и последващата схема за увеличаване на дозата не трябва да превишават посочените, за да се сведе до минимум риска от кожен обрив (*виж* раздел 4.4).

Пациентите от 2 до 6-годишна възраст вероятно изискват поддържаща доза на горната граница на препоръчания диапазон.

Липсва достатъчно наличен опит от клинични проучвания за употребата на ламотрижин при деца на възраст под 2 години.

Дозировка при биполарни разстройства при възрастни над 18 годишна възраст:

Препоръчаната начална доза и последващата схема за увеличаване на дозата не трябва да превишават посочените, за да се сведе до минимум риска от кожен обрив (*виж* раздел 4.4).

Ламотрижин се препоръчва за употреба при пациенти, страдащи от биполарни разстройства, с риск за бъдещ депресивен епизод.

Следната преходна схема трябва да се следва, за да се предотврати повторната поява на депресивни епизоди. Преходната схема включва повишаване на дозата на ламотрижин до поддържаща стабилизираща доза за над 6 седмици (*виж* Таблица 1).



4.), след което приемът на други психотропни и/или противоепилетични лекарства може да бъде прекратен, ако има клинични показания (виж Таблица 5.).

Трябва да се прецени нуждата от допълваща терапия, за предотвратяване на манийните епизоди, тъй като ефикасността на ламотрижин при мания не е убедително установена.

Таблица 4. Препоръчвано повишаване на дозата до стабилизиране на общата дневна поддържаща доза при възрастни (над 18 годишна възраст), лекувани за биполарни разстройства.

Лечебна схема	1-2 седмици	3-4 седмици	5 седмица	Поддържаща доза
а) Допълваща терапия с ензимни инхибитори (напр. валпроат)	12,5 mg (25 mg през ден)	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделена на две дози)	100 mg (веднъж дневно или разделена на две дози) (максимална дневна доза от 200 mg)
б) Допълваща терапия с ензимни индуктори (напр. карбамазепин или фенobarбитал) при пациенти, не приемащи валпроат	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (разделена на две дози)	200 mg (разделена на две дози)	300 mg на 6 седмица, увеличени до 400 mg/ден , на 7 седмица, ако е необходимо (разделена на две дози)
в) Допълваща терапия към ПЕЛ без известни клинично значими фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (напр. литий, бупропион, окскарбазепин) ИЛИ монотерапия с ламотрижин	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделена на две дози)	100 mg (веднъж дневно или разделена на две дози)	200 mg (в диапазона 100-400 mg) (веднъж дневно или разделена на две дози)
Забележка: При пациенти приемащи ПЕЛ, чието фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно, важи схемата за повишаване на дозата, препоръчвана за приемащите валпроат, след което <u>дозата трябва да бъде увеличавана до постигане на оптимален отговор.</u>				

а) Допълваща терапия с ензимни инхибитори (напр. валпроат)

При пациенти, приемащи съпътстващи лекарства, които са ензимни инхибитори, като валпроат, началната доза на ламотрижин е 25 mg през ден в продължение на две седмици, последвана от доза от 25 mg веднъж дневно за две седмици. Дозата



трябва да се увеличи до 50 mg веднъж дневно (или разделена на две дози) на 5 седмица. Обичайната таргетна доза, за да се постигне оптимален отговор е 100 mg/ден, приемана веднъж дневно или разделена на две дози. Въпреки всичко, дозата може да се увеличава до максимална дневна доза от 200 mg в зависимост от клиничния отговор.

б) Допълваща терапия с ензимни индуктори (напр. карбамазепин или фенobarбитал) при пациенти, НЕПРИЕМАЩИ валпроат

При пациенти, приемащи лекарства, които са ензимни индуктори, като карбамазепин или фенobarбитал, и НЕПРИЕМАЩИ валпроат, началната доза на ламотрижин е 50 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от доза от 100 mg/ден, приемана разделена на две дози в продължение на две седмици. Дозата трябва да се увеличи до 200 mg/ден, приемана разделена на две дози на 5 седмица. Дозата може да се увеличи на 6 седмица до 300 mg/ден, но обичайната таргетна доза, за да се постигне оптимален отговор е 400 mg/ден, приемана разделена на две дози, която може да се прилага от 7 седмица.

в) Допълваща терапия с лекарства без известни клинично значими фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин, напр. литий, бупропион, окскарбазепин или монотерапия с ламотрижин

Началната доза на ламотрижин, при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства без известно/теоретично взаимодействие с ламотрижин, или в случай на монотерапия, е 25 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от доза от 50 mg веднъж дневно (или разделена на две дози) за две седмици. Дозата трябва да бъде увеличена до 100 mg/ден на 5 седмица. Обичайната таргетна доза за постигане на оптимален отговор е 200 mg/ден, приемана веднъж дневно или разделена на две дози. Въпреки всичко, при клиничните проучвания е използван диапазон от 100-400 mg.

След като е постигната таргетната поддържаща стабилизираща доза, приемът на другите психотропни лекарства може да бъде преустановен, както е показано на схемата за дозиране по-долу.

Таблица 5. Стабилизираща обща дневна (поддържаща) доза при биполярни разстройства след спиране на съпътстващите психотропни или противоепилептични лекарства.

Лечебна схема	1 седмица	2 седмица	3 седмица и след това*
а) След спиране приема на ензимни инхибитори (напр. валпроат)	Да се удвои стабилизиращата доза с не повече от 100 mg/седмица (т.е. таргетната стабилизираща доза от 100 mg/ден ще бъде повишена на 1 седмица до 200 mg/ден)	Да се поддържа тази доза (200 mg/ден) (разделена на две дози)	
б) След спиране приема на ензимни индуктори (напр.	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg



карбамазепин) в зависимост от началната доза			
в) След спиране приема на други антипсихотични или ПЕЛ без известно клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин (напр. литий, бупропион, окскарбазепин)	Да се поддържа таргетната доза, постигната чрез увеличаване на дозата (200 mg/ден) разделена на две дози (Диапазон: 100 до 400 mg)		
Забележка: При пациенти приемащи ПЕЛ, чието фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно, важи схемата за повишаване на дозата, препоръчвана за приемащите валпроат, след което <u>дозата</u> трябва да бъде увеличавана до постигане на оптимален отговор.			

* Дозата може да се увеличи до 400 mg/ден при необходимост.

а) След прекратяване на допълващата терапия с ензимни инхибитори (напр. валпроат):

Дозата на ламотрижин трябва да се повиши до два пъти над началната таргетна стабилизираща доза и да се поддържа така, след като е преустановен приема на валпроат.

б) След прекратяване на допълващата терапия с ензимни индуктори (напр. карбамазепин) в зависимост от началната поддържаща доза:

Дозата на ламотрижин трябва да се намали постепенно за повече от 3 седмици, след като е преустановен приема на ензимния индуктор.

в) След прекратяване на допълващата терапия с други антипсихотични или противоепилептични лекарства без известно клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин (напр. литий, бупропион, окскарбазепин):

Таргетната доза, постигната при схемата за увеличаване на дозата, трябва да се поддържа при прекратяване на приема на другото лекарство.

Промяна на дневната дозировка на ламотрижин при пациенти с биполарни разстройства след включване на други лекарства:

Липсва клиничен опит при промяна на дневната дозировка на ламотрижин след включване на други лекарства. Въпреки това, въз основа на проучванията за взаимодействия могат да се направят следните препоръки (виж Таблица 6.):

Таблица 6. Промяна на дневната дозировка на ламотрижин при пациенти с биполарни разстройства след прибавянето на други лекарства.

Лечебна схема	Настояща стабилизираща доза на ламотрижин (mg/ден)	1 седмица	2 седмица	3 седмица и след това
Добавяне на ензимни	200 mg	100 mg	Да се поддържа тази доза (100 mg/ден)	



инхибитори (напр. валпроат) в зависимост от началната доза на ламотрижин	300 mg	150 mg	Да се поддържа тази доза (150 mg/ден)	
	400 mg	200 mg	Да се поддържа тази доза (200 mg/ден)	
Добавяне на ензимни индуктори (напр. карбамазепин) при пациенти, НЕПРИЕМАЩИ валпроат и в зависимост от началната доза на ламотрижин	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Добавяне на други антипсихотични или ПЕЛ без известно клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин (напр. литий, бупропион, окскарбазепин)	Да се поддържа таргетната доза, постигната по време на увеличаване на дозата (200 mg/ден) (Диапазон: 100-400 mg)			
Забележка: При пациенти приемащи ПЕЛ, чието фармакокинетично взаимодействие с ламотрижин понастоящем не е известно, важи схемата за повишаване на дозата, препоръчвана за приемащите валпроат, след което <u>дозата трябва да бъде увеличавана до постигане на оптимален отговор.</u>				

Преустановяване на приема на ламотрижин при пациенти с биполарни разстройства:

При клинични проучвания липсва повишаване на честотата, тежестта или типа на получените нежелани реакции след внезапно преустановяване на приема на ламотрижин в сравнение с плацебо. Следователно, пациентите могат да преустановяват приема на ламотрижин без стъпаловидно понижаване на дозата.

Деца (под 18 годишна възраст):

При тази възрастова група не са оценявани безопасността и ефикасността на ламотрижин при биполарни разстройства. Следователно, препоръки не могат да се дават.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ламотрижин или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидни идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидни идеации 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.

Съществуват съобщения за нежелани кожни реакции, които обикновено се появяват през първите 8 седмици от началото на лечението с ламотрижин. Болшинството от обривите са леки и самоограничаващи се, въпреки това, има съобщения за сериозни обриви, налагащи хоспитализация и спиране приема на ламотрижин. Тук се включват потенциално животозастрашаващи обриви като синдром на Stevens Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (виж раздел 4.8).

При възрастни, включени в проучвания, използващи настоящите препоръки за дозиране на ламотрижин, честотата на сериозните кожни обриви е приблизително 1 на 500 пациенти с епилепсия. Приблизително половината от тези случаи се съобщават като SJS (1 на 1000).

Рискът от сериозни кожни обриви при деца е по-висок отколкото при възрастни. Наличните данни от голям брой проучвания предполагат, че честотата на обривите, свързани с хоспитализация при деца с епилепсия, е от 1 на 300 до 1 на 100.

При деца началната поява на обриви може да бъде объркана с инфекция. Лекарите следва да допускат възможността за лекарствена реакция при деца, които проявяват симптоми на обриви и висока температура през първите 8 седмици от лечението.

Освен това, *високият риск от обриви изглежда е силно свързан с:*

- високи начални дози ламотрижин и с превишаване на препоръчаното увеличение на дозата при лечение с ламотрижин (виж раздел 4.2);
- съпътстваща употреба на валпроат (виж раздел 4.2).

Всички пациенти (възрастни и деца), които получават обриви, трябва да бъдат незабавно изследвани и приемът на ламотрижин веднага да бъде преустановен, освен когато обривът без съмнение не е свързан с лекарството. Лечението с ламотрижин не трябва да се започва отново при пациенти с предишна реакция на свръхчувствителност (виж раздел 4.3).

Съобщава се също така за обриви, като част от синдром на свръхчувствителност, свързан с променлив характер на системните симптоми, включващи висока температура, лимфаденопатия, оток на лицето и заболявания на кръвта и черния дроб (виж раздел 4.8). Синдромът е с широк спектър на тежест на клинично протичане и може, макар и рядко, да доведе до дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC) и срыв на множество органи. Важно е да се отбележи, че ранните признаци на свръхчувствителност (напр. висока температура и лимфаденопатия) могат да се изявят въпреки отсъствието на обрив. В случаите, когато такива признаци и симптоми са налице, пациентът трябва незабавно да бъде изследван и лечението с ламотрижин да бъде прекратено, ако не бъде установена друга етиология.

Ламотрижин е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата, така че е възможно взаимодействие с фолиевия метаболизъм по време на продължително лечение. Въпреки всичко, по време на продължително дозиране при хора, ламотрижин не е предизвикал съществени промени в концентрацията на хемоглобин, средния корпускулярен обем или на концентрациите на фолия в серума или червените кръвни клетки до 1 година или само на червените кръвни клетки до 3 години.



Пациентите с лактозна непоносимост трябва да имат в предвид, че различните по сила таблетки ламотрижин съдържат лактоза в следните количества: таблетка от 25 mg – 16,25 mg; таблетка от 50 mg – 32,5 mg; таблетка от 100 mg – 65,0 mg; таблетка от 200 mg – 38,0 mg. Пациентите с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или малабсорбция на глюкоза и галактоза не трябва да приемат това лекарство.

Поради възможните кръстосани реакции, ламотрижин трябва да се прилага със специални предпазни мерки при пациенти с известна свръхчувствителност към карбамазепин и фенитоин.

Употреба в комбинация с перорални контрацептиви

Доказано е, че комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 mcg/150 mcg) понижава нивата на ламотрижин чрез значително повишаване на клирънса (виж раздел 4.5). Следователно, дозирането на ламотрижин може да налага титриране (виж раздел 4.2).

Съществува и леко повишение на клирънса на левоноргестрел и на серумните концентрации на FSH и LH, когато се прилагат заедно с ламотрижин (виж раздел 4.5). Възможните ефекти върху ефикасността на контрацептивите не могат да се изключат. Следователно, пациентките трябва да се инструктират веднага да съобщават за промени в менструалния им цикъл.

Не са проучвани други перорални контрацептиви и лекарства за ХЗТ, въпреки че те могат да повлияят по подобен начин фармакокинетичните параметри на ламотрижин.

Бъбречно увреждане

При лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се подхожда внимателно, тъй като полуживотът на ламотрижин може да се удължи в случаи на тежкоувредена бъбречна функция. Също трябва да се очаква акумулиране на глюкоруниден метаболит (виж раздел 4.2).

Чернодробно увреждане

Главният път на елиминиране е чернодробният метаболизъм. Въз основа на фармакокинетични данни при лица с чернодробна недостатъчност се препоръчват промени на дозата в зависимост от тежестта на увреждането (виж раздел 4.2).

Пациенти, приемащи други лекарства, съдържащи ламотрижин

Ламотрижин не трябва да се прилага на пациенти, които понастоящем се лекуват с някакво друго лекарство, съдържащо ламотрижин, без да бъдат консултирани от лекар.

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст и по време на бременност трябва да използват антиконвулсанти като монотерапия, когато това е възможно, тъй като рискът от малформации може да се повиши при комбинирана терапия с други антиконвулсанти.

Епилепсия



Както при другите ПЕЛ, внезапното спиране на ламотрижин може да провокира възобновяване на пристъпите. Извън случаите, в които грижата за безопасност налага внезапно прекратяване (например обрив), дозата на ламотрижин трябва да бъде постепенно намалявана в продължение на 2 седмици.

В литературата има съобщения, че тежките конвулсивни пристъпи, включително епилептичен статус, могат да доведат до рабдомиолиза, дисфункция на множество органи и дисеминирана вътресъдова коагулация, които понякога са с фатален изход. Подобни случаи възникват и във връзка с употребата на ламотрижин.

Биполярни разстройства

Вероятността за опити за самоубийство е присъща за биполярните разстройства, поради което внимателното проследяване на високорисковите пациенти е задължително.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Няма доказателства, че ламотрижин предизвиква клинично значима индукция или инхибиция на чернодробните ензими, оксидиращи лекарствения метаболизъм. Ламотрижин може да индуцира собствения си метаболизъм, но ефектът е незначителен и едва ли има съществени клинични последици.

Антиепилептични средства

Има съобщения за реакции от страна на централната нервна система, включително главоболие, гадене, замъглено виждане, замаяност, диплопия и атаксия при пациенти, приемащи карбамазепин след включване на ламотрижин. Тези реакции обикновено отзвучават, когато се намали дозата на карбамазепин.

Независимо от съобщенията за промени в плазмените концентрации на други противоепилептични лекарства, контролирани проучвания не доказват, че ламотрижин повлиява плазмените концентрации на съпътстващите противоепилептични лекарства. Данните от проучвания ин витро показват, че ламотрижин не измества други противоепилептични лекарства от протеин-свързващите структури.

Ефект на други активни вещества върху фармакокинетиката на ламотрижин

Противоепилептичните средства, които индуцират метаболизиращите лекарства ензими (като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон) ускоряват метаболизма на ламотрижин и могат да повишат дозовите нужди (виж раздел 4.2). Полуживотът на ламотрижин е скъсен до приблизително 14 часа, а при деца под 12 години: приблизително 7 часа.

Валпроат забавя метаболизма на ламотрижин и повишава средния полуживот на ламотрижин близо 2 пъти (виж раздели 4.2 и 4.4). Полуживотът на ламотрижин се удължава до приблизително 70 часа, а при деца под 12 години: 45-55 часа.

Активни вещества, които значително инхибират глюкуронидирането на ламотрижин	Активни вещества, които значително глюкуронидирането ламотрижин	които индуцират на	Активни вещества, които не инхибират и не индуцират значително глюкуронидирането на ламотрижин
Валпроат	Карбамазепин Фенитоин Примидон		Литий Бупропион Оланзапин



Фенобарбитал	Окскарбазепин**
Рифампицин***	
Комбинация	
Етинилестрадиол/Левоноргестрел*	

* Други перорални контрацептиви и видове ХЗТ не са проучвани, въпреки че могат да повлияят по подобен начин фармакокинетичните параметри на ламотрижин.

** При проучване на здрави възрастни доброволци, получаващи дози от 200 mg/ден ламотрижин и 1200 mg/ден окскарбазепин, резултатите показват, че в сравнение с плацебо, средните стойности на равновесните C_{max} и $AUC(0-24)$ за ламотрижин са понижени съответно с 2% и 8%. Доверителните интервали от 90% показват, че разликите са между -22% и +8% за $AUC(0-24)$ и -15% и +15% за C_{max} . По-често се съобщават нежелани реакции при окскарбазепин и ламотрижин, отколкото при някоя от двата вида монотерапии. Най-честите нежелани реакции са главоболие, замаяност, гадене и сомнолентност.

*** При проучване с 10 здрави възрастни мъже рифампицин повишава клирънса и скъсява полуживота на ламотрижин.

Хормонални контрацептиви

Ефект на ламотрижин върху пероралните контрацептиви:

При проучване с 16 жени доброволки равновесната доза от 300 mg ламотрижин не оказва ефект върху фармакокинетиката на съставката етинилестрадиол от комбинираното перорално контрацептивно хапче. Наблюдавано е леко повишение на общия клирънс на левоноргестрел. Определянето на серумните FSH, LH и естрадиол по време на проучването показва известно отслабване на супресията върху хормоналната активност на яйчника при някои жени. Влиянието на лекото повишение на клирънса на левоноргестрел и промените в серумните FSH и LH върху овулаторната активност на яйчника не е известно (виж раздел 4.4). Ефектите на дозите на ламотрижин, различни от 300 mg/ден не са проучвани и не са провеждани проучвания с други хормонални лекарства за жени.

Ефекти на пероралните контрацептиви върху ламотрижин:

При проучване с 16 жени доброволки 300 mcg етинилестрадиол/150 mcg левоноргестрел в комбинирано контрацептивно хапче за перорална употреба води до двукратно повишение на общия клирънс на ламотрижин, което води до средно понижение от 52% и 39% съответно на AUC и C_{max} за ламотрижин. Серумните концентрации на ламотрижин постепенно се повишават през седмицата на неактивно лечение (напр. седмицата “без прием на хапче”), с концентрации преди прилагане на дозата в края на седмицата, по-високи средно два пъти отколкото по време на съвместното лечение.

Ако терапевтичният ефект на ламотрижин не е ясен, въпреки че са направени промени на дозата, може да се обмисли нехормонален метод за контрацепция.

Клиницистите трябва да упражняват подходящ клиничен контрол на жените, започващи или спиращи прием на контрацептиви по време на лечение с ламотрижин.

Антипсихотични активни вещества

Фармакокинетиката на лития след 2 g от безводен литиев глюконат, приемани два пъти дневно в продължение на шест дни от 20 здрави лица, не се променя от съвместното приложение на 100 mg/ден ламотрижин.



При проучване със здрави доброволци, 15 mg оланзапин понижава AUC и C_{max} на ламотрижин съответно със средно 24% и 20%. Ефектът на това понижение по правило не се очаква да е клинично значим. Ламотрижин в доза 200 mg не повлиява фармакокинетиката на оланзапин.

Многократните дози от бупропион нямат статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на единичната доза ламотрижин при 12 лица и водят само до леко повишение на AUC на ламотрижин глюкуронид.

In vitro експериментите с инхибиране показват, че образуването на първичния метаболит на ламотрижин 2-N-glucoronide е минимално повлияно от съвместаната инкубация с амитриптилин, бупропион, клоназепам, халоперидол или лоразепам. Даните за метаболизма на буфуралол от чернодробни микрозомални фракции предполагат, че ламотрижин не понижава клирънса на активните вещества, елиминиращи се главно чрез CYP2D6. Резултатите от *in vitro* експериментите предполагат също, че е малко вероятно клирънсът на ламотрижин да бъде повлиян от клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, серталин или тазодон. Въпреки това се съобщава, че серталин може да повиши токсичността на ламотрижин чрез повишаване на плазмените концентрации на ламотрижин.

Фолиева киселина

Взаимодействие с метаболизма на фолиевата киселина (виж раздели 4.4 и 4.6).

При продължително приложение на дози ламотрижин при хора, няма значими промени в концентрацията на хемоглобина, средния обем на еритроцитите и концентрациите на фолиевата киселина в серума или еритроцитите до 1 година след това или на концентрацията на фолиевата киселина в еритроцитите до 5 години след това.

4.6. Бременност и кърмене

Фертилитет

Приложението на ламотрижин не уврежда ферилитета при проучвания на репродуктивните функции при животни. Липсва опит за ефекта на ламотрижин върху фертилитета при хора.

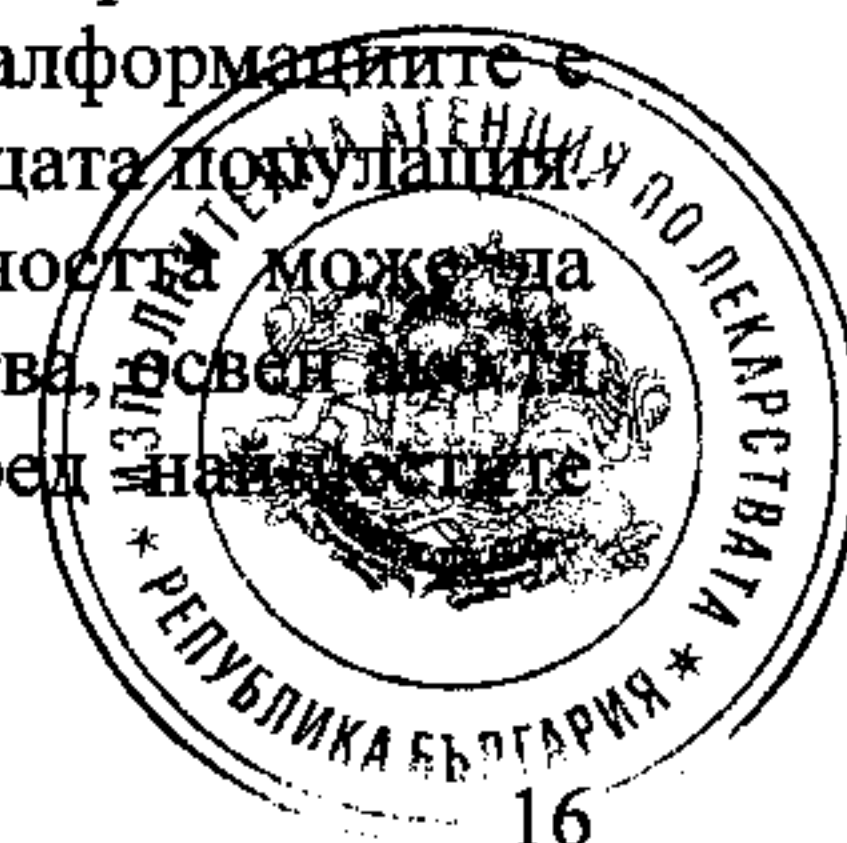
Тератогенност

Токсикологични проучвания на репродуктивността при животни, третирани с дози над терапевтичните граници за хора, не показват никакъв тератогенен ефект. Независимо от това, тъй като ламотрижин е слаб инхибитор на дихидрофолат редуказата, съществува теоретичен риск за малформации на плода при хора, когато се прилага фолиев инхибитор по време на бременността.

Бременност

Риск, свързан като цяло с епилепсията и противоепилептичните лекарства

Доказано е, че в поколението на жени с епилепсия честотата на малформациите е два до три пъти по-висока от честотата от приблизително 3% за общата популация. Многократната противоепилептична терапия по време на бременността може да повиши риска от малформации на плода и затова трябва да се избягва, освен ако не е оправдана след оценка на съотношението риск-полза. Сред най-честите



малформации са цепки на устните, сърдечносъдовите малформации и дефектите на невралната тръба.

Освен това, ефективната противоепилептична терапия не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на болестта е опасно и за майката и за плода.

Риск, свързан с ламотрижин

Проучвания при животни не показват никакъв тератогенен ефект.

Данните от проспективно проследяване на повече от 1000 бременни жени, изложени на монотерапия с ламотрижин през първия триместър, не показват нарастване на риска от малформации в сравнение с този за общата популация. Като се вземат предвид тези данни, употребата на ламотрижин по време на бременност е възможна.

Въпреки че се препоръчва добавяне на фолиева киселина един месец преди и два месеца след концепцията при жени с епилепсия, лекувани с определени противоепилептични средства, за да се предотврати незатваряне на гръбначния стълб, не се наблюдава никакъв ефект върху фолатите при пациентите, лекувани продължително с ламотрижин.

Тъй като ефикасността на тази добавка не е доказана, може да се предложи специфична пренатална диагностика дори за жени с допълнителна терапия с фолиева киселина.

По време на бременност са наблюдавани понижения на серумните концентрации на ламотрижин, а в някои случаи и на ефикасността на ламотрижин, с връщане до изходното ниво през първия месец след раждането. Препоръчва се да се извършва клинично наблюдение в началото на бременността и след раждането. В случай на повишение на дозата по време на бременността се препоръчва промяна на дозата в месеца след раждането.

Кърмене

Информацията за употреба на ламотрижин при кърмене е ограничена. Предварителните данни показват, че ламотрижин преминава в кърмата и достига концентрации, съответстващи на 40-60% от серумното ниво. При малък брой деца-кърмачета, за които е известно, че са били кърмени, серумната концентрация на ламотрижин достига нива, при които е възможен фармакологичен ефект. Потенциалните ползи от кърменето трябва да бъдат съпоставени с потенциалния риск от нежелани реакции, които могат да се проявят при детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини в началния период от лечението. След това, ограничаването на тези дейности трябва да се преценява за всеки отделен случай.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честота → Основна органна система (конвенция MedDRA 7.1)	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
--	-------------------------	------------------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------



↓					
Нарушения на кръвта и лимфната система					Агранулоцитоза Анемия Апластична анемия Дисеминирана вътресъдова коагулация Левкопения Лимфаденопатия Неутропения Панцитопения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система					Свръхчувствителност
Психични нарушения		Раздразнителност	Агресия		Ажитираност Състояние на обърканост Халюцинации Безсъние Тикове
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Атаксия Нистагъм Сомнолентност Тремор			Нарушение на равновесието Хореоатетоза Лекарственоиндуцирани екстрапирамидни нежелани реакции * Нарушения на движението Влошаване на болестта на Паркинсон * Повишение на честотата на гърчовете
Зрителни нарушения	Диплопия Замъглено зрение			Конюнктивит	
Стомашно-чревни нарушения		Диария Стомашно-чревни нарушения* Гадене Повръщане			
Хепато-билиарни нарушения					Чернодробна недостатъчност Нарушение на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив			Синдром на Stevens-Johnson	Токсична епидермална некролиза Оток на лицето
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Болки в гърба			Лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Болки			Фебрилитет Множествена органна недостатъчност
Изследвания					Повишение на чернодробните ензими

* = LLT (MedDRA7.1)



Има съобщения също за следните ефекти по време на клинични проучвания при биполярни разстройства:

Кожа и подкожна тъкан

Много често: Кожен обрив.

Редки: Синдром на Stevens-Johnson.

Като се имат предвид всички проучвания при биполярни разстройства (както контролирани, така и неконтролирани), проведени с ламотрижин, кожен обрив е възникнал при 14% от пациентите лекуваните с ламотрижин. По отношение на контролираните клинични проучвания, проведени при пациенти с биполярни разстройства, кожен обрив е възникнал при 9% от пациентите, приемащи ламотрижин, и при 8% от пациентите, подложени на лечение с плацебо.

Нервна система

Много често: Главоболие.

Често: Ажитираност, сомнолентност, замаяност.

Мускулно-скелетна система и съединителна тъкан

Често: Артралгия

Организмът като цяло

Често: Болки, болки в гърба.

4.9. Предозиране

Съобщено е за поглъщане на доза, превишаваща 10 – 20 пъти максималната терапевтична доза. Симптомите в резултат на предозирането включват нистагъм, атаксия, увредено съзнание и кома.

Лечение: В случай на предозиране пациентът трябва да бъде хоспитализиран и да се предприеме съответната поддържаща терапия. При показания трябва да бъде направена стомашна промивка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: N03A X09

Механизъм на действие

Ламотрижин действа върху волтаж зависимите натриеви канали като така стабилизира невроналната мембрана и инхибира освобождаването на невротрансмитери – особено на глутамат. Тази възбуждаща аминокиселина играе ключова роля в генерирането на епилептичните припадъци.

Фармакодинамика

При проучвания, планирани да оценят действието на лекарства върху централната нервна система, ефектът при използване на 240 mg ламотрижин при здрави доброволци, не се отличава от този на плацебо, докато както 1 000 mg фенитоин, така и 10 mg диазепам значимо увреждат фината зрителна двигателна координация и движенията на очите, увеличават олюляването на тялото и предизвикват субективни седативни реакции.

Друго проучване е показало, че еднократни перорални дози от 1000 mg карбамазепин значимо увреждат фината зрителна двигателна координация и движенията на очите, докато увеличаването на олюляването на тялото не е



сърдечната честота, при прилагане на ламотрижин в дози от 150 mg и 300 mg не се отличават от плацебо.

Клинична ефикасност в профилактиката на депресивни епизоди при биполярни разстройства: Две основни проучвания установяват ефикасността на ламотрижин, прилаган за профилактика на депресивните епизоди при биполярно афективно разстройство.

Мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо и литий-контролирано, рандомизирано проучване с фиксирана доза оценява дългосрочното предотвратяване на рецидивите от депресия и/или мания при пациенти с биполярно разстройство тип I, които наскоро са имали голям депресивен епизод. След стабилизиране с използване на монотерапия с ламотрижин или на ламотрижин плюс психотропно лекарство пациентите са разпределени на случаен принцип в една от петте лечебни групи: ламотрижин (50, 200, 400 mg/ден), литий (серумни нива от 0,8 до 1,1 mEq/L) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Лечебните схеми са поддържани до епизод с промени в настроението (депресивен или маниен), за който е преценено, че изисква допълнителна фармакотерапия или електроконвулсивна терапия (ЕКТ).

Основната крайна цел е била "Времето за намеса при епизод с разстройство на настроението (TIME)," когато интервенциите са или допълваща терапия или ЕКТ. Тази крайна цел е анализирана чрез методите за обработка на данните от пациентите, които са били оттеглени преди да получат някаква интервенция. *P*-стойностите за тези анализи са в границите от 0,003 до 0,029. При допълнителните анализи на времето до първия депресивен епизод и времето до първия маниен/хипоманиен епизод или смесен епизод, пациентите приемащи ламотрижин имат по-дълги времена до първия депресивен епизод от пациентите на плацебо ($p=0,047$) и лечебните разлики по отношение на времето до манийния/хипоманийния или смесения епизод не са статистически значими.

Друго мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо и литий-контролирано, рандомизирано проучване с гъвкаво дозиране оценява ламотрижин при дългосрочната превенция на рецидива на мания и/или депресия, при пациенти с биполярно разстройство тип I, които наскоро са имали маниен или хипоманиен епизод. След стабилизиране с монотерапия с ламотрижин или ламотрижин плюс психотропно лекарство пациентите са разпределени на случаен принцип в една от трите лечебни групи: ламотрижин (100 до 400 mg/ден), литий (серумни нива от 0,8 до 1,1 mEq/L) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Лечебните схеми са поддържани до поява на нов епизод с промяна в настроението (депресивен или маниен), за който е преценено, че изисква допълнителна фармакотерапия или електроконвулсивна терапия (ЕКТ).

Основната крайна цел е била "Времето за намеса при епизод с разстройство на настроението (TIME)," когато интервенциите са или допълваща терапия или ЕКТ. Тази крайна цел е анализирана чрез методите за обработка на данните от пациентите, които са били оттеглени преди да получат някаква интервенция. *P*-стойностите за тези анализи са в границите от 0,003 до 0,023. При допълнителните анализи на времето до първия депресивен епизод и времето до първия маниен/хипоманиен епизод или смесен епизод пациентите приемащи ламотрижин имат по-дълги времена до първия депресивен епизод от пациентите на плацебо ($p=0,015$) и лечебните разлики по отношение на времето до манийния/хипоманийния или смесения епизод не са статистически значими.

При клинични проучвания възможността да се индуцира дестабилизиране, мания или хипомания по време на терапията с ламотрижин не се различава от тази в сравнение с плацебо.



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламотрижин се абсорбира бързо и напълно в червата без съществен метаболизъм при първия пасаж. Пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително 2.5 часа след перорално приложение. Времето на максимална концентрация се забавя леко при прием след хранене, но размерът на абсорбцията не се повлиява. Фармакокинетиката е линейна до 450 mg, която е най-високата изследвана еднократна доза. Съществува значителна вариабилност между отделните индивиди на максималните равновесни концентрации, но при даден индивид концентрациите се променят много малко.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 55%. Малко вероятно е изместването от плазмените протеини да предизвиква интоксикация. Обемът на разпределение е 0.92 до 1.22 L/kg.

Метаболизъм

УДП-глюкуронил трансферазите са идентифицирани като ензими, отговорни за метаболизма на ламотрижин. Ламотрижин е слаб индуктор на собствения си метаболизъм.

Елиминиране

Средният равновесен клирънс при здрави възрастни лица е 39 ± 14 mL/min. Клирънсът на ламотрижин е предимно метаболитен с последващо елиминиране на глюкуронидно-свързаното вещество в урината. По-малко от 10% се излъчва непроменен в урината. Само 2% от свързаното с лекарството вещество се излъчва във фекалиите. Клирънсът и полуживотът не зависят от дозата. Средният елиминационен полуживот при здрави възрастни е 24 до 35 часа.

При проучване на лица със синдрома на Gilbert средният забележим клирънс е бил редуциран с 32% в сравнение с нормалните контроли, но стойностите са в границите на общата популация.

Полуживотът на ламотрижин е значително повлиян от съпътстващата медикация. Средният полуживот е редуциран до около 14 часа при приложението му с ензим-индуциращи лекарства, като карбамазепин и фенитоин, и е увеличен до средно около 70 часа, когато е прилаган съвместно само с натриев валпроат (виж раздел 4.2).

Деца

Клирънсът според телесното тегло е по-висок при деца, в сравнение с възрастните, като е с най-високи стойности при деца под 5 години. Полуживотът на ламотрижин е по правило по-кратък при децата, отколкото при възрастните, със средна стойност приблизително 7 часа, когато е приеман заедно с ензим-индуциращи лекарства, като карбамазепин и фенитоин, и се увеличава до средни стойности от 45 до 50 часа, когато е приеман съвместно само с натриев валпроат (виж раздел 4.2).

Напреднала възраст

Фармакокинетичният анализ, както на млади, така и на пациенти в напреднала възраст, показва, че клирънсът на ламотрижин не се променя в клинично значима степен. След приложението на еднократни дози привидният клирънс се понижаваше



12% от 35 ml/min при възраст 20 години до 31 ml/min при възраст 70 години. Понижението след 48 седмици лечение е 10% от 41 до 37 ml/min между групите на младите и пациентите в напреднала възраст. Освен това, фармакокинетиката на ламотрижин е изследвана при 12 здрави доброволци в напреднала възраст след приложение на еднократна доза от 150 mg. Средният клирънс при пациентите в напреднала възраст (0,39 ml/min/kg) е в границите на стойностите на средния клирънс (0,31 до 0,65 ml/min/kg), получени при 9 проучвания на лица в ненапреднала възраст след прилагане на еднократни дози от 30 до 450 mg.

Бъбречна недостатъчност

Дванадесет доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и други 6 лица на хемодиализа са получили еднократна доза от 100 mg ламотрижин всеки. Средната CL/F е 0,42 ml/min/kg (хронична бъбречна недостатъчност), 0,33 ml/min/kg (между хемодиализите) и 1,57 ml/min/kg (по време на хемодиализата) в сравнение с 0,58 ml/min/kg при здрави доброволци. Средните стойности за плазмения полуживот са 42,9 часа (хронична бъбречна недостатъчност), 57,4 часа (между хемодиализите) и 13,0 (по време на хемодиализата) в сравнение с 26,2 часа при здрави доброволци. Средно приблизително 20% (диапазон = 5,6 до 35,1) от количеството на ламотрижин в организма се елиминира по време на 4 часовата хемодиализна сесия. За тази група пациенти началните дози на ламотрижин трябва да се основават на схемата на ПЕЛ на пациента. По-ниските дози могат да са ефективни при пациенти със значително понижена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетично проучване с еднократно дозиране е извършено при 24 лица с различна степен на чернодробна увреда и 12 здрави лица за контрола. Средният забележим клирънс на ламотрижин е бил 0.31, 0.24, 0.10 mL/min/kg при пациенти с респективно 1, 2 или 3 степен (класификация на Child Pugh) на чернодробна увреда, в сравнение с 0.34 mL/min/kg при здравите контроли. Първоначалните, ескалиращите и поддържащите дози по правило трябва да са по-ниски с приблизително 50% при пациентите с умерено (степен В по Child-Pugh) и 75% при пациентите с тежко (степен С по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Ескалиращите и поддържащите дози трябва да се променят в зависимост от клиничния отговор.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Резултатите от обширни проучвания на мутагенността показват, че ламотрижин не представлява генетичен риск при хора.

Канцерогенност

Ламотрижин не е бил канцерогенен при дългосрочни проучвания върху плъхове и мишки.

Тератогенност

Използвани са перорални дневни дози ламотрижин при бременни плъхове по време на органогенезата и са наблюдавани понижени фетални, плацентарни и майчини концентрации на фолата. Значително понижените концентрации на фолата са свързани с тератогенеза. Концентрациите на фолата са понижени при бременни плъхове, получавали повторни перорални дози от ламотрижин. Понижените



концентрации са частично върнати до нормалните при добавка на фолинова киселина.

Въпреки че за ламотрижин не е доказано да е тератогенен при горните проучвания, ламотрижин понижава феталните концентрации на фолата при плъхове, а този ефект е известно, че е свързан с тератогенезата при животни и хора. Липсват подходящи и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Фертилитет

Не са получени доказателства за увреждане на фертилитета при плъхове, които са получавали перорални дози ламотрижин до 2,4 пъти над най-високата поддържаща доза за хора от 8,33 mg/kg на ден или 0,4 пъти над дозата за хора в mg/m². Не е известен ефекта на ламотрижин върху фертилитета при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Повидон

Натриев нишестен гликолат

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат (25 mg tablets: 16.25 mg;

50 mg tablets: 32.5 mg;

100 mg tablets: 65.0 mg;

200 mg tablets: 38.0 mg).

Таблетката от 200 mg също съдържа прежелатиново нишесте.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

30 таблетки в блистери от PVC/PVDC-алуминий и сгъваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest X, Gyömrői út 19-21
Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg film-coated tablets: 20060224
50 mg film-coated tablets: 20060225
100 mg film-coated tablets: 20060226
200 mg film-coated tablets: 20060227

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

18.05.2006

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

23 февруари 2006

