1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ламиктал 25 mg таблетки
Ламиктал 50 mg таблетки
Ламиктал 100 mg таблетки

Lamictal 25 mg tablets
Lamictal 50 mg tablets
Lamictal 100 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20011209/10/11
Разрешение №
BG/MA/MP - 65863-5 02-07-2024
Одобрение № ...../.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Ламиктал 25 mg съдържа 25 mg ламотригин (lamotrigine).
Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 23,5 mg лактоза.

Всяка таблетка Ламиктал 50 mg съдържа 50 mg ламотригин (lamotrigine).
Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 46,9 mg лактоза.

Всяка таблетка Ламиктал 100 mg съдържа 100 mg ламотригин (lamotrigine).
Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 93,9 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

25 mg таблетки:
Светли, жълтеникавокафяви многофасетъчни таблетки със суперелиптична форма, с размер 6,0 mm, с маркировка „GSEC7“ от едната страна и „25“ от другата страна.

50 mg таблетки:
Светли, жълтеникавокафяви многофасетъчни таблетки със суперелиптична форма, с размер 7,4 mm, с маркировка „GSEE1“ от едната страна и „50“ от другата страна.

100 mg таблетки:
Светли, жълтеникавокафяви многофасетъчни таблетки със суперелиптична форма, с размер 9,4 mm, с маркировка „GSEE5“ от едната страна и „100“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Възрастни и юноши на и над 13 години

- Комбинирана или монотерапия на парциални или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци.
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut. Ламиктал се прилага

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

комбинирана терапия, но може да се използва и като начално антиепилептично лекарство (АЕЛ), с което да се започне при синдрома на Lennox-Gastaut.

Деца и юноши на възраст от 2 до 12 години

- Комбинирана терапия при парциални и генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци и припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.
- Монотерапия на типични абсанси.

Биполярно разстройство

Възрастни на възраст на и над 18 години

- Предотвратяване на депресивни епизоди при пациенти с биполярно I разстройство, които имат предимно депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

Ламиктал не е показан за интензивно лечение на манийни или депресивни епизоди.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблетките Ламиктал трябва да се гълтат цели и да не се дъвчат или чупят.

Ако изчислената доза (например за лечение на деца с епилепсия или на пациенти с чернодробни нарушения) не се равнява на съдържанието на цели таблетки, трябва да се приема най-близката по-ниска доза, съответстваща на цели таблетки.

Повторно започване на лечение

При повторно започване на лечението с ламотригин 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 препоръчваната доза за повишаване на ламотригин (вж. точка 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 прекъсването на лечението с ламотригин надвишава пет полуживота (вж. точка 5.2), обикновено поддържащата доза на Ламиктал трябва да се достигне според подходящата схема.
Препоръчва се лечението с Ламиктал да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишното лечение с ламотригин, освен ако потенциалната полза несъмнено надвишава риска.

Епилепсия

Препоръчваното постепенно повишаване на дозата и поддържащите дози за възрастни и юноши на възраст на и над 13 години (Таблица 1), и за деца и юноши от 2 до 12 години (Таблица 2) са представени по-долу. Началната доза и последващото ѝ повишаване не трябва да бъдат превишавани (вж. точка 4.4) поради риск от поява на обрив.

При преустановяване на съпътстващ прием на АЕЛ или при добавяне на други АЕЛ/лекарствени продукти към терапевтични схеми, включващи ламотригин, трябва да се има предвид ефектът, който това може да окаже върху фармакокинетиката на ламотригин (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 1: Възрастни и юноши на възраст 13 и повече години – препоръчвана схема за лечение на епилепсия

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Монотерапия:	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно)	100-200 mg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 50-100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. При някои пациенти са необходими 500 mg дневно за постигане на желания терапевтичен отговор.
Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотригин – вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да бъде използвана с валпроат независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	12,5 mg/ден (приемани като 25 mg през ден)	25 mg/ден (веднъж дневно)	100-200 mg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 25-50 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор.
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва без валпроат, но с: фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	50 mg/ден (веднъж дневно)	100 mg/ден (в два приема)	200-400 mg/ден (в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор. При някои пациенти са необходими 700 mg дневно за постигане на желания терапевтичен отговор.
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва с други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотригин	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно)	100 – 200 mg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават с максимум 50-100 mg на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотригин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотригин с едновременен прием на валпроат.

*Таблица 2: Деца и юноши на възраст от 2 до 12 години – препоръчвана схема на лечение на епилепсия (обща дневна доза в mg/kg телесно тегло/ден)***

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Монотерапия при типични абсанси:	0,3 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема)	0,6 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема)	1 – 15 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,6 mg/kg/ден на всеки една до две седмици до постигане на оптимален отговор, с максимална дневна доза от 200 mg/ден.
Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотригин – вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва с валпроат независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	0,15 mg/kg/ден* (веднъж дневно)	0,3 mg/kg/ден (веднъж дневно)	1 – 5 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,3 mg/kg/ден на всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 200 mg/ден.
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва без валпроат, но с: фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	0,6 mg/kg/ден (в два приема)	1,2 mg/kg/ден (в два приема)	5 – 15 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два отделни приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 1,2 mg/kg/ден всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 400 mg/ден

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):			
Тази схема на дозиране трябва да се използва с други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотригин	0,3 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема)	0,6 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема)	1 – 10 mg/kg/ден (веднъж дневно или в два приема) За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,6 mg/kg/ден всяка една до две седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 200 mg/ден
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотригин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотригин с едновременен прием на валпроат.			
* ЗАБЕЛЕЖКА: Ако изчислената дневна доза при пациенти, приемащи валпроат, е между 2,5 mg и 5 mg, може през първите две седмици да се приема доза 5 mg през ден. Ако изчислената дневна доза при пациенти, приемащи валпроат, е по-ниска от 2,5 mg, таблетки за дъвчене/диспергиращи се таблетки ламотригин не трябва да се използват. НЕ СЕ опитвайте да прилагате частични количества от таблетките за дъвчене/диспергиращите се таблетки.			

**Ако изчислената доза ламотригин не може да се постигне, като се използват цели таблетки, дозата трябва да се закръгли до най-близката по-ниска доза, състояща се от цели таблетки.

За да е сигурно поддържането на терапевтичната доза, теглото на детето трябва да се проследява и дозата да се променя според промените в теглото. Предполага се, че при пациентите на възраст от две до шест години ще е необходимо прилагане на поддържаща доза на горната граница на препоръчания интервал.

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

Деца под 2 години

Данните за ефикасност и безопасност на ламотригин при комбинирана терапия на парциални припадъци при деца на възраст от 1 месец до 2 години са ограничени (вж. точка 4.4). Липсват данни при деца на възраст под 1 месец. Следователно употребата на Ламиктал при деца на възраст под 2 години не се препоръчва. Ако въпреки това, основавайки се на клиничната необходимост, се вземе решение за лечение, вижте точки 4.4, 5.1 и 5.2.

Биполярно разстройство

В таблиците по-долу са предствени препоръчваните схеми на повишаване на дозата и поддържащите дози за пациенти на възраст 18 и повече години. Преходната схема включва постепенно повишаване на дозата на ламотригин до поддържаща стабилизираща доза за период от шест седмици (Таблица 3), след което приемът на други психотропни лекарствени продукти и/или АЕЛ може да бъде преустановен, ако е клинично показано (Таблица 4). Корекциите на дозата след добавяне на други психотропни лекарствени продукти и/или АЕЛ също са представени по-долу (Таблица 5). Поради риск от развитие на обрив не трябва да бъде превишавана началната доза и трябва да се спазват препоръките за повишаване на дозата (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 3: Възрастни пациенти на 18 и повече години - препоръчвана схема за повишаване на дозата до поддържаща стабилизираща обща дневна доза при лечение на биполярно разстройство

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Седмица 5	Таргетна стабилизираща доза (Седмица 6)*
Монотерапия с ламотригин ИЛИ комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на дозиране трябва да се използва с други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значимо глюкуронирането на ламотригин	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно или в два приема)	100 mg/ден (веднъж дневно или в два приема)	200 mg/ден – обичайна таргетна доза за оптимален отговор (веднъж дневно или в два приема) В клинични изпитвания са прилагани дози в интервала 100 - 400 mg/ден
Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотригин – вж. точка 4.5):				
Тази схема на лечение трябва да се използва с валпроат независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	12,5 mg/ден (приемани като 25 mg през ден)	25 mg/ден (веднъж дневно)	50 mg/ден (веднъж дневно или в два приема дневно)	100 mg/ден - обичайна таргетна доза за оптимален отговор (веднъж дневно или в два приема) В зависимост от клиничния отговор може да се приложи максимална доза от 200 mg/ден
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на лечение трябва да се прилага без валпроат, но с: фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	50 mg/ден (веднъж дневно)	100 mg/ден (разделени в два приема)	200 mg/ден (разделени в два приема)	300 mg/ден през седмица 6, при нужда повишаване до обичайната таргетна доза от 400 mg/ден през седмица 7 за постигане на оптимален отговор (разделени в два приема)
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотригин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотригин с едновременен прием на валпроат.				

* Таргетната стабилизираща доза варира според клиничния отговор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 4: Възрастни пациенти на 18 и повече години - поддържаща стабилизираща обща дневна доза след преустановяване на лечението със съпътстващи лекарствени продукти при лечение на биполярно разстройство

След достигането на таргетната дневна поддържаща стаблизираща доза приемът на другите лекарствени продукти може да бъде преустановен както е посочено по-долу.

<table>
<tr><th>Схема на лечение</th><th>Настояща стабилизираща доза на ламотригин (преди преустановяване на приема)</th><th>Седмица 1 (започваща с преустано-вяване на приема)</th><th>Седмица 2</th><th>От седмица 3 нататък*</th></tr>
<tr><td colspan="5">Спиране на приема на валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотригин – вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотригин:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">След спиране на приема на валпроат, стабилизиращата доза се удвоява, като не се превишава нарастването от повече от 100 mg/седмица</td><td>100 mg/ден</td><td>200 mg/ден</td><td colspan="2">Поддържане на тази доза (200 mg/ден) (разделена в два приема)</td></tr>
<tr><td>200 mg/ден</td><td>300 mg/ден</td><td>400 mg/ден</td><td>Поддържане на тази доза (400 mg/ден)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Спиране на приема на индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотригин:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Тази схема на дозиране трябва да се използва при спиране приема на:

фенитоин
карбамазепин
фенобарбитал
примидон
рифампицин
лопинавир/ритонавир</td><td>400 mg/ден</td><td>400 mg/ден</td><td>300 mg/ден</td><td>200 mg/ден</td></tr>
<tr><td>300 mg/ден</td><td>300 mg/ден</td><td>225 mg/ден</td><td>150 mg/ден</td></tr>
<tr><td>200 mg/ден</td><td>200 mg/ден</td><td>150 mg/ден</td><td>100 mg/ден</td></tr>
<tr><td colspan="5">Спиране на приема на лекарствени продукти, които НЕ инхибират или НЕ индуцират значително глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):</td></tr>
<tr><td>Тази схема на дозиране трябва да се използва при спиране на приема на други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотригин</td><td colspan="4">Поддържане на таргетната доза, достигната при повишаване на дозата (200 mg/ден; разделена в два приема)
(дозов диапазон 100 - 400 mg/ден)</td></tr>
<tr><td colspan="5">При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотригин (вж. точка 4.5), схемата на лечение, препоръчана за ламотригин, е първоначално да се поддържа настоящата доза и лечението с ламотригин да се променя въз основа на клиничния отговор.</td></tr>
</table>

* При необходимост дозата може да се повиши до 400 mg/ден

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 5: Възрастни пациенти на 18 и повече години – адаптиране на дневната дозировка на ламотригин след добавяне на други лекарствени продукти при лечението на биполярно разстройство

Няма клиничен опит в адаптирането на дневната доза на ламотригин след добавяне на други лекарствени продукти. Обаче на основата на изпитвания за взаимодействия с други лекарствени продукти могат бъдат направени следните препоръки:

Схема на лечение	Настояща стабилизираща доза ламотригин (преди добавянето)	Седмица 1 (започваща с добавянето)	Седмица 2	От седмица 3 нататък
Добавяне на валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотригин – вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотригин:				
Тази схема на дозиране трябва да се използва при добавяне на валпроат, независимо от съпътстващия прием на други лекарствени продукти	200 mg/ден	100 mg/ ден	Да се поддържа тази доза (100 mg/ден)	
	300 mg/ ден	150 mg/ ден	Да се поддържа тази доза (150 mg/ден)	
	400 mg/ ден	200 mg/ ден	Да се поддържа тази доза (200 mg/ден)	
Добавяне на индуктори на глюкуронирането на ламотригин при пациенти, които НЕ приемат валпроат (вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотригин:				
Тази схема на дозиране трябва да се използва без валпроат при добавяне на някой от следните лекарствени продукти: фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	200 mg/ден	200 mg/ ден	300 mg/ ден	400 mg/ ден
	150 mg/ ден	150 mg/ ден	225 mg/ ден	300 mg/ ден
	100 mg/ ден	100 mg/ ден	150 mg/ ден	200 mg/ ден
Добавяне на лекарствени продукти, които НЕ инхибират или НЕ индуцират значително глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.5):				
Тази схема на дозиране трябва да се използва при добавяне на други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотригин	Да се поддържа таргетната доза, достигната при повишаването на дозата (200 mg/ден; дозов диапазон 100-400 mg/ден)			
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотригин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотригин с едновременен прием на валпроат.				

Спиране на лечението с Ламиктал при пациенти с биполярно разстройство

По време на клиничните изпитвания не е наблюдавано увеличение на честотата, тежестта или вида на нежеланите реакции след внезапно спиране на ламотригин спрямо плацебо. Следователно пациентите могат да прекъснат лечението с ламотригин без постепенно намаляване на дозата.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Деца и юноши под 18 години
Ламиктал не е показан за приложение при деца под 18 години, тъй като рандомизирано, с преустановяване на приема проучване, не показва значима ефикасност и показва повишено съобщаване на суицидност (вж. точка 4.4 и 5.1).

Общи препоръки за дозиране на Ламиктал при специални групи пациенти

Жени, приемащи хормонални контрацептиви
Приемът на комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) повишава клирънса на ламотригин приблизително два пъти, което предизвиква понижение на нивата на ламотригин. След титриране могат да са необходими по-високи поддържащи дози на ламотригин (до двукратно по-високи) за постигане на максимален терапевтичен отговор. През седмицата без прием на контрацептив е наблюдавано двукратно повишаване на нивата на ламотригин. Не могат да бъдат изключени дозозависими нежелани реакции. Ето защо като първи избор трябва да се разглежда приложението на контрацептиви без „седмица без хапче“ (например непрекъснати хормонални контрацептиви или нехормонални методи; вж. точки 4.4 и 4.5).

Започване на прием на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотригин и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на ламотригин
Поддържащата доза на ламотригин в повечето случаи трябва да бъде увеличена до два пъти (вж. точки 4.4 и 4.5). Препоръчително е от началото на хормоналната терапия дозата на ламотригин да бъде повишавана с 50 до 100 mg/ден всяка седмица, съобразно индивидуалния клиничен отговор. Повишаванията на дозата не трябва да надвишават тази степен, освен ако клиничният отговор не подкрепя по-големи повишавания.
Може да се обсъди измерване на серумните концентрации на ламотригин преди и след началото на приема на хормоналните контрацептиви за потвърждаване, че се поддържа изходната концентрация на ламотригин. При необходимост дозата може да бъде адаптирана. При жени, приемащи хормонални контрациптиви, които включват една седмица без активно вещество ("седмица без хапче"), трябва да бъде проследявано серумното ниво на ламотригин през седмица 3 на приема на контрацептива с активно вещество, т.е. в дните от 15 до 21 на цикъла на приемане на таблетките. Затова трябва да се обмисли употребата на контрацепция без седмица без хапче като първи избор (например непрекъснати хормонални контрацептиви или нехормонални методи; вж. точки 4.4 и 4.5).

Спиране на приема на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотригин и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на ламотригин
В повечето случаи е необходимо поддържащата доза на ламотригин да бъде намалена с до 50% (вж. точки 4.4 и 4.5). Препоръчва се постепенно намаляване на дневната доза на ламотригин с 50-100 mg всяка седмица (в степен, ненадхвърляща 25% от общата дневна доза за седмица) за период от 3 седмици, освен ако клиничният отговор не налага различно поведение. Може да се обсъди измерване на серумните концентрации на ламотригин преди и след спиране на хормоналните контрацептиви за потвърждаване, че се поддържа изходната концентрация на ламотригин. При жени, които желаят да спрат приема на хормонален контрацептив, който включва една седмица без активно вещество ("седмица без хапче"), проследяването на серумното ниво на ламотригин трябва да се провежда през седмица 3 от приема на контрацептива с активно вещество, т.е. от ден 15 до ден 21 на цикъла на приемане на таблетките. През първата седмица след трайното спиране на приема на контрацептива не трябва да бъдат вземани проби за оценка на нивата на ламотригин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Започване на терапия с ламотригин при пациентки, които вече приемат хормонални контрацептиви
Повишаването на дозата трябва да следва нормалните препоръчани дози, описани в таблиците.

Започване и спиране на приема на хормонални контрацептиви при пациентки, които вече приемат поддържащи дози ламотригин и ПРИЕМАТ индуктори на глюкуронирането на ламотригин
Може да не се наложат корекции на препоръчваната поддържаща доза ламотригин.

Употреба с атазанавир/ритонавир
Не би трябвало да са необходими корекции в препоръчваното повишаване на дозата на ламотригин, когато ламотригин се добавя към съществуваща терапия от атазанавир/ритонавир. При пациентите, които вече приемат поддържащи дози ламотригин и не приемат индуктори на глюкуронирането на ламотригин, може да се наложи покачване на дозата на ламотригин, ако се добавят атазанавир/ритонавир или дозата на ламотригин да се понижи, ако приемът на атазанавир/ритонавир се преустановява. Проследяване на плазмения ламотригин трябва да се провежда преди и в продължение на 2 седмици след започването или спирането на атазанавир/ритонавир, за да се установи дали се налага корекция на дозата на ламотригин (вж. точка 4.5).

Употреба с лопинавир/ритонавир
Не би трябвало да са необходими корекции в препоръчваното повишаване на дозата на ламотригин, когато ламотригин се добавя към съществуваща терапия от лопинавир/ритонавир. При пациентите, които вече приемат поддържащи дози ламотригин и не приемат индуктори на глюкуронирането на ламотригин, може да се наложи покачване на дозата на ламотригин, ако се добавят лопинавир/ритонавир или дозата на ламотригин да се понижи, ако приемът на лопинавир/ритонавир се преустановява. Проследяване на плазмения ламотригин трябва да се провежда преди и в продължение на 2 седмици след започването или спирането на лопинавир/ритонавир, за да се установи дали се налага корекция на дозата на ламотригин (вж. точка 4.5).

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)
Не са необходими корекции в препоръчваните схеми на лечение. Фармакокинетиката на ламотригин при тази възрастова група не се различава значително от тази при пациентите в по-млада възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане
Ламиктал трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност началните дози ламотригин трябва да са според съпътстващия прием на лекарствени продукти от пациента. При пациентите със значително бъбречно увреждане може да са ефикасни намалени поддържащи дози (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Началната, поддържащата и дозата при повишаване трябва да се редуцират приблизително с 50% при пациенти със среднотежко (Child-Pugh степен B) чернодробно увреждане и със 75% при тежко (Child-Pugh степен C) чернодробно увреждане. Дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се определят в зависимост от клиничния отговор (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кожен обрив

Съобщавани са нежелани реакции от страна на кожата, които се проявяват през първите осем седмици от началото на терапията с ламотригин. Повечето от обривите са леко проявени и показват склонност към самоограничаване, обаче са описвани и тежко проявени обриви, изискващи болнично лечение и прекратяване прилагането на ламотригин. Те могат да бъдат потенциално животозастрашаващи обриви като синдрома на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS); също известно като синдром на свръхчувствителност (HSS) (вж. точка 4.8).

При възрастни пациенти, включени в изпитвания, използващи ламотригин в препоръчваните дози, честотата на тежките кожни обриви е приблизително 1 случай на 500 пациенти с епилепсия. Приблизително половината от тези случаи са били докладвани като синдром на Stevens-Johnson (1 на 1 000). В клинични изпитвания при пациенти с биполярно разстройство броят на наблюдаваните случаи с тежък обрив е приблизително 1 на 1 000.

Рискът от развитие на тежки кожни обриви при деца е по-висок от този при възрастни. Данните от изпитванията показват, че честотата на обривите, свързани с хоспитализация при деца е от 1 на 300 до 1 на 100.
Началните прояви на обрив при деца могат да бъдат погрешно диагностицирани като инфекция. През първите осем седмици от лечението при прояви на фебрилитет и обрив при деца трябва да се има предвид възможността от развитие на нежелана реакция, свързана с лечението с ламотригин.

В допълнение рискът за развитие на обриви зависи от:
- прием на високи начални дози ламотригин и превишаване на препоръчаната доза за повишаване (вж. точка 4.2).
- едновременно прилагане с валпроат (вж. точка 4.2).

По време на лечението на пациенти с анамнеза за кожен обрив или алергия към други АЕЛ се изисква специално внимание, тъй като установената честота на незначително изразен обрив след лечение с ламотригин е около три пъти по-висока при такива пациенти в сравнение с тези без подобна анамнеза.

Установено е, че алелът HLA-B*1502 при лица с азиатски произход (предимно китайци от етническата група Хан и тайландци) е свързан с риск от развитие на синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза при лечение с ламотрижин. Употреба на ламотрижин при такива пациенти трябва да бъде внимателно обмислена, ако е известно, че са положителни за HLA-B*1502.

При развитие на обрив при всички пациенти (възрастни и деца), е необходим преглед на пациента и незабавно спиране приложението на Ламиктал, освен ако със сигурност е установено, че обривът не е свързан с приема на лекарството. Препоръчва се лечението с Ламиктал да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишно лечение с ламотригин, освен ако потенциалната полза несъмнено надвишава риска.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ако пациентът развие синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми при приложение на ламотригин, никога повече не трябва да приема това лекарство.

Обрив е съобщаван и като част от DRESS; също известен като синдром на свръхчувствителност. Това състояние включва различни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина, функциите на черния дроб, бъбреците и асептичен менингит (вж. точка 4.8). Тежестта на клиничните прояви на този синдром е различна при отделните пациенти, като в редки случаи може да доведе до развитие на дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност (например повишена температура, лимфаденопатия) могат да се проявят без поява на обрив. При установяване на подобни признаци и симптоми е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приложението на Ламиктал при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

В повечето случаи асептичният менингит е обратим при спиране приема на лекарството, но при някои случаи се повтаря при повторна употреба на ламотригин. Повторната употреба води до бързо възобновяване на симптомите, които често са по-тежки. Приемът на ламотригин не трябва да се възобновява при пациенти, при които е спрян поради асептичен менингит, свързван с предишно лечение с ламотригин.

Има също съобщения за реакции на фоточувствителност, свързани с употребата на ламотригин (вж. точка 4.8). В няколко случая реакцията е настъпила при висока доза (400 mg или повече), при повишаване на дозата или при бързо възходящо титриране. Ако при пациент, който проявява признаци на фоточувствителност, има съмнение за свързана с ламотригин фоточувствителност (напр. прекомерно слънчево изгаряне), трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Ако продължаването на лечението с ламотригин се счита за клинично обосновано, пациентът трябва да бъде посъветван да избягва излагане на слънчева светлина и на изкуствена UV светлина и да взема предпазни мерки (напр. използване на защитно облекло и слънцезащитни кремове).

<u>Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)</u>

HLH е съобщена при пациенти, които приемат ламотригин (вж. точка 4.8). HLH се характеризира с признаци и симптоми като повишена температура, обрив, неврологични симптоми, хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопении, високи стойности на серумен феритин, хипертриглицеридемия, отклонения във функцията на черния дроб и коагулация. Симптомите настъпват обикновено в рамките на 4 седмици от началото на лечението. Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза може да бъде животозастрашаваща.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, свързани с HLH и трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат тези симптоми, по време на лечението с ламотригин.

Незабавно оценете състоянието на пациентите, които развиват тези признаци и симптоми и обмислете диагноза HLH. Приемът на ламотригин трябва незабавно да се преустанови освен ако може да се установи друга етиология за развитието на тези реакции.

<u>Влошаване на клиничното състояние и суициден риск</u>

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидни мисли и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

също е показал незначително повишен риск от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при ламотригин.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се има предвид съответно 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 суицидни мисли и поведение.

При пациентите с биполярно разстройство може да настъпят влошаване на депресивните симптоми и/или поява на суицидност независимо дали приемат или не приемат лекарства за лечение на биполярно разстройство, включително Ламиктал. Затова пациентите, приемащи Ламиктал за биполярно разстройство трябва да бъдат внимателно проследявани за влошаване на състоянието (включително поява на нови симптоми) и за суицидност, особено в началото на курса на лечение или при промени на дозата. Някои пациенти, като например такива с анамнеза за суицидно поведение или мисли, възрастни в млада възраст или пациенти със силно изразени суицидни идеи преди началото на лечението, изглежда са с по-висок риск за мисли и опити за самоубийство и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението.

Трябва да се обмисли промяна на схемата за лечение, включително възможно преустановяване приема на лекарството, при пациенти с влошаване на клиничното състояние (включително поява на нови симптоми) и/или поява на суицидни мисли/поведение, особено ако симптомите са тежки, внезапно появяващи се или не са част от настоящите симптоми на пациента.

<u>Хормонални контрацептиви</u>

Ефекти на хормоналните контрацептиви върху ефикасността на ламотригин
Установено е, че комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) повишава клирънса на ламотригин приблизително два пъти, което води до намаляване на нивата на ламотригин (вж. точка 4.5). Понижаването на нивата на ламотригин е свързано със загуба на контрол върху припадъците. За постигане на максимален терапевтичен отговор в повечето случаи може да е необходимо чрез титриране да се достигнат по-високи поддържащи дози на ламотригин (приблизително два пъти по-високи). При преустановяването на приема на хормоналните контрацептиви, клирънсът на ламотригин може да намалее наполовина. Повишаването на концентрациите на ламотригин може да бъде свързано с дозозависими нежелани събития. По тази причина състоянието на пациентите трябва да бъде проследявано.

При жени, които не приемат индуктор на глюкуронирането на ламотригин и са на хормонален контрацептив, чиято схема включва една седмица на неактивно лечение (седмица без прием на контрацептива), е установено постепенно временно покачване на нивата на ламотригин по време на седмицата без прием на контрацептива (вж. точка 4.2). Вариациите в нивата на ламотригин от този порядък могат да бъдат свързани с нежелани реакции. Затова трябва да се обмисли употребата на контрацепция без седмица без прием на контрацептива като лечение от първа линия (например продължителна хормонална контрацепция или нехормонални методи).

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с други перорални контрацептиви или хормонални заместителни терапии и ламотригин, въпреки че е възможно те да повлияят фармакокинетичните параметри на ламотригин по подобен начин.

Ефекти на ламотригин върху ефикасността на хормоналните контрацептиви
Резултатите от проучване за взаимодействия при 16 здрави доброволки показват, че при едновременен прием на ламотригин и хормонален контрацептив (комбинация етинилестрадиол/левоноргестрел) е налице умерено увеличение на клирънса на левоноргестрел

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

и промени в серумните фоликулстимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH) (вж. точка 4.5). Не е изяснено влиянието на тези промени върху овариалната овулаторна активност. Не може обаче да бъде изключена възможността при някои пациенти, приемащи ламотригин заедно с хормонални контрацептиви, тези промени да предизвикат намаляване на контрацептивната ефикасност. Затова тези пациентки трябва да бъдат инструктирани да съобщават за промени в менструалния си цикъл, напр. интерменструално кървене.

Дихидрофолатредуктаза

Ламотригин има слаб инхибиторен ефект върху редуктазата на дихидрофолиевата киселина. По тази причина при продължително лечение може да повлияе фолатния метаболизъм (вж. точка 4.6). Въпреки това, при продължително лечение с ламотригин при хора не се установяват значителни промени в хемоглобиновата концентрация, средния обем на еритроцитите и серумните или еритроцитни концентрации на фолат за период до една година. Не се установява промяна и в концентрациите на фолат в еритроцитите за период до 5 години.

Бъбречна недостатъчност

При изследвания на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност при приложение на еднократна доза ламотригин не се установяват значими промени в плазмените концентрации на ламотригин. Въпреки това, може да бъде очаквано натрупване на глюкуронирания метаболит на продукта. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност.

Пациенти, лекувани с други продукти, съдържащи ламотригин

Ламиктал не трябва да се прилага без консултация с лекар при пациенти, лекувани понастоящем с други продукти, съдържащи ламотригин.

ЕКГ тип Brugada и други нарушения на сърдечния ритъм и проводимостта

При пациенти, лекувани с ламотригин, е съобщено за аритмогенно нарушение със ST-T аномалия и характерен за синдрома на Brugada тип ЕКГ. Въз основа на *in vitro* находки ламотригин потенциално може да забави камерната проводимост (разширяване на QRS) и да индуцира проаритмия в терапевтично значими концентрации при пациенти със сърдечни заболявания. Ламотригин действа като слабо антиаритмично средство от клас IB със свързани потенциални рискове за сериозни или летални сърдечни събития. Едновременното приложение на други блокери на натриевите канали може допълнително да повиши рисковете (вж. точка 5.3). В терапевтични дози до 400 mg/ден ламотригин не забавя камерната проводимост (разширяване на QRS) и не причинява удължаване на QT при здрави лица в цялостно проучване на QT. Употребата на ламотригин трябва внимателно да се обмисли при пациенти с клинично значими структурни или функционални сърдечни заболявания като синдром на Brugada или други сърдечни каналопатии, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, сърдечен блок или камерни аритмии. Ако употребата на ламотригин е клинично оправдана при тези пациенти, трябва да се обмисли консултация с кардиолог, преди да се започне приложение на ламотригин.

Помощни вещества

Таблетките Ламиктал (25, 50, и 100 mg таблетки) съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ламиктал таблетки съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

Развитие на децата

Няма данни за ефекта на ламотригин върху растежа, половото съзряване и когнитивното, емоционалното и поведенческото развитие на децата.

Предпазни мерки при епилепсия

Както при други АЕЛ, внезапното спиране на приема на Ламиктал може да доведе до нова поява на припадъци. Дозата на Ламиктал трябва да бъде намалявана постепенно за период от две седмици, освен при съображения за безопасност (напр. обрив), изискващи рязко прекратяване на лечението.

Според данни от литературата при пациенти с тежки конвулсивни форми на епилепсия, включително status epilepticus, може да се развие рабдомиолиза, мултиорганна дисфункция и дисеминирана вътресъдова коагулация, в някои случаи с летален изход. Описвани са подобни случаи, свързани с приложението на ламотригин.

Може да се наблюдава клинично значимо влошаване в честотата на припадъците вместо подобрение. При пациенти с повече от един тип припадъци, установената полза от контрола на един тип припадък трябва да бъде преценена срещу каквото и да е наблюдавано влошаване при другите типове припадъци.

Миоклоничните припадъци може да бъдат влошени от ламотригин.

Налице е предположение от наличните данни, че отговорите при комбинацията с ензимни индуктори са по-слаби в сравнение с комбинацията с антиепилептични агенти, които не индуцират ензими. Причината не е изяснена.

При деца, които приемат ламотригин за лечение на типични абсанси, е възможно ефикасността да не се поддържа при всички пациенти.

Предпазни мерки при биполярно разстройство

Деца и юноши под 18 години
Лечението с антидепресанти е свързано с повишен риск от суицидни мисли и поведение при деца и юноши с голям депресивен епизод и други психиатрични разстройства.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Установено е, че уридин-5'-дифосфо (UDP)-глюкуронил трансферазите (UGTs) са ензимите, отговорни за метаболизма на ламотригин. Следователно лекарствата, които индуцират или инхибират глюкуронирането, може да повлияят привидния клирънс на ламотригин. Силните или умерените индуктори на ензим цитохром P450 3A4 (CYP3A4), за които е известно, че индуцират UGTs, също може да ускорят метаболизма на ламотригин. Няма данни за клинично значими индукция или инхибиране на цитохром P 450 ензимите, причинени от ламотригин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ламотригин може да индуцира своя собствен метаболизъм, като този ефект е умерено проявен и няма клинично значими последствия.

Тези лекарства, за които е доказано, че имат клинично значимо въздействие върху концентрацията на ламотригин, са посочени в Таблица 6. Специфичните указания за дозиране на тези лекарства, са представени в точка 4.2. В допълнение тази таблица изброява тези лекарства, за които е доказано, че имат малък или нямат ефект върху концентрацията на ламотригин. По принцип не се очаква едновременното прилагане на такива лекарства да доведе до някакво клинично въздействие. Въпреки това трябва да се обърне внимание на пациенти, чиято епилепсия е особено чувствителна към колебанията в концентрациите на ламотригин.

Таблица 6: Ефекти на лекарствени продукти върху концентрацията на ламотригин

Лекарствени продукти, които повишават концентрацията на ламотригин	**Лекарствени продукти, които понижават концентрацията на ламотригин**	**Лекарствени продукти, които имат малък или нямат ефект върху концентрацията на ламотригин**
Валпроат	Атазанавир/ритонавир*	Арипипразол
	Карбамазепин	Бупропион
	Комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел*	Фелбамат
	Лопинавир/ритонавир	Габапентин
	Фенобарбитал	Лакозамид
	Фенитоин	Леветирацетам
	Примидон	Литий
	Рифампицин	Оланзапин
		Окскарбазепин
		Парацетамол
		Перампанел
		Прегабалин
		Топирамат
		Зонизамид

*За указания за дозиране (вж. точка 4.2), също за жени, приемащи хормонални контрацептиви, вижте също Хормонални контрацептиви в точка 4.4.

Взаимодействия с антиепилептични лекарства

Валпроат, който инхибира глюкуронирането на ламотригин, забавя метаболизма на ламотригин и удължава средния полуживот на ламотригин приблизително два пъти. При пациенти, подложени на съпътстваща терапия с валпроат, трябва да бъде прилаган подходящ лечебен план (вж. точка 4.2).

Определени АЕЛ (като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), които активират цитохром P450 ензимите, индуцират също UGTs и следователно ускоряват метаболизма на ламотригин. При пациенти, получаващи съпътстваща терапия с фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или примидон трябва да бъде прилагана подходяща терапевтична схема (вж. точка 4.2).

При включване на карбамазепин в хода на лечение с ламотригин се описва развитие на симптоми от страна на централната нервна система, включително замаяност, атаксия, двойно виждане, замъглено зрение и гадене. Тези прояви обикновено изчезват при намаляване на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

дозата на карбамазепин. Подобни ефекти са наблюдавани по време на изпитване с ламотригин и окскарбазепин при здрави възрастни доброволци, но не е проучвано намаляване на дозата.

В литературата има съобщения за понижени нива на ламотригин при прием на ламотригин в комбинация с окскарбазепин. Обаче, в проспективно проучване при възрастни здрави доброволци при прием на дози от 200 mg ламотригин и 1 200 mg окскарбазепин, е установено, че окскарбазепин не променя метаболизма на ламотригин и ламотригин не променя метаболизма на окскарбазепин. Затова при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с окскарбазепин, трябва да се използва схема на лечение за комбинирана терапия с ламотригин без валпроат и без индуктори на глюкуронирането на ламотригин (вж. точка 4.2).

При проучване със здрави доброволци, едновременното приложение на фелбамат (1 200 mg два пъти дневно) с ламотригин (100 mg два пъти дневно за 10 дни) не е довело до клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ламотригин.

На основата на ретроспективен анализ на плазмените нива при пациенти, приемали ламотригин с и без габапентин, изглежда че габапентин не променя клирънса на ламотригин.

Потенциалните взаимодействия между леветирацетам и ламотригин са изследвани чрез оценка на серумните концентрации на двете лекарства по време на плацебо-контролирани клинични изпитвания. Тези данни показват, че ламотригин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам и че леветирацетам не повлиява фармакокинетиката на ламотригин.

Най-ниските плазмени концентрации на ламотригин в стационарно състояние не се повлияват от съпътстващия прием на прегабалин (200 mg, 3 пъти на ден). Не са установени фармакокинетични взаимодействия между ламотригин и прегабалин.

Топирамат не предизвиква промяна в плазмените концентрации на ламотригин. Приложението на ламотригин води до 15% повишаване на концентрациите на топирамат.

В едно изпитване при пациенти с епилепсия, едновременният прием на зонизамид (200 до 400 mg/ден) с ламотригин (150 до 500 mg/ден) за 35 дни не е довел до значими ефекти върху фармакокинетиката на ламотригин.

Плазмените концентрации на ламотригин не се повлияват от съпътстващия прием на лакозамид (200, 400 или 600 mg/ден) в плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с припадъци с фокално начало.

В сборен анализ на данните от три плацебо-контролирани клинични изпитвания, изследващи комбиниран прием на перампанел при пациенти с припадъци с фокално начало и първично генерализирани тонично-клонични припадъци, най-високата оценена доза перампанел (12 mg/ден) повишава клирънса на ламотригин с по-малко от 10%.

Въпреки че са съобщавани промени в плазмените концентрации на други АЕЛ, в контролираните изпитвания не е установено ламотригин да повлиява плазмените концентрации на едновременно прилаганите АЕЛ. Данните от *in vitro* изпитвания показват, че ламотригин не измества други АЕЛ от местата на свързването им с плазмените протеини.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Взаимодействия с други психоактивни агенти

Фармакокинетичните свойства на литий след прием на 2 g безводен литиев глюконат, приеман два пъти дневно за шест дни от 20 здрави лица, не се променят при едновременното му прилагане със 100 mg дневно ламотригин.

Многократните перорални дози бупропион не оказват статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на еднократна доза ламотригин при 12 лица, като е наблюдавано само леко увеличение на AUC на ламотригин глюкуронид.

При едно изпитване със здрави възрастни доброволци приемът на 15 mg оланзапин понижава AUC и C_{max} на ламотригин съответно средно с 24% и 20%. Установено е, че прием на 200 mg ламотригин не повлиява фармакокинетиката на оланзапин.

Многократните перорални дози ламотригин от 400 mg дневно не оказват значим клиничен ефект върху фармакокинетиката на еднократна доза от 2 mg рисперидон при 14 здрави възрастни доброволци. След едновременен прием на рисперидон 2 mg с ламотригин, 12 от 14 доброволци съобщават за сънливост, в сравнение с 1 от 20 при самостоятелен прием на рисперидон, и нито един при самостоятелния прием на ламотригин.

В проучване при 18 възрастни пациенти с тип I биполярно разстройство, приемащи ламотригин по установената схема на дозиране (100-400 mg/ден), дозите на арипипразол са повишени от 10 mg/ден до таргетна доза 30 mg/ден за период от 7 дни, последвано от прием веднъж дневно за още 7 дни. Наблюдавано е понижение на C_{max} и AUC на ламотригин със средно 10%.

Резултати от опити *in vitro* показват, че образуването на основния метаболит на ламотригин, 2-N-глюкуронид, се инхибира минимално от съвместна инкубация с амитриптилин, бупропион, клоназепам, халоперидол или лоразепам. Резултатите от тези опити предполагат и че метаболизмът на ламотригин е малко вероятно да бъде инхибиран от клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон. Освен това, изследване на метаболизма на буфуралол в препарати от микрозоми от човешки черен дроб предполагат, че ламотригин не намалява клирънса на лекарствените продукти, които се елиминират предимно чрез CYP2D6.

Взаимодействия с хормонални контрацептиви

Ефект на хормоналните контрацептиви върху фармакокинетиката на ламотригин
При клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, прием на комбиниран перорален контрацептив 30 µg етинилестрадиол/150 µg левоноргестрел е довел до приблизително двукратно повишаване на клирънса на ламотригин след перорално приложение, имащо за резултат намаляване средно с 52% и 39% съответно на AUC и C_{max} на ламотригин. Серумните концентрации на ламотригин са се повишили през седмицата без контрацептивно активно вещество (включително през „седмицата без хапче“), като концентрациите преди дозите в края на седмицата без контрацептивно активно вещество са били средно около два пъти по-високи в сравнение с периода на едновременно прилагане на лекарствата (вж. точка 4.4). Не е необходимо адаптиране съгласно препоръчаните указания за повишаване на дозата на ламотригин на основата единствено на употребата на хормонални контрацептиви, но поддържащата доза на ламотригин в повечето случаи трябва да бъде повишена или понижена при започване или спиране приема на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.2).

Ефект на ламотригин върху фармакокинетиката на хормоналните контрацептиви
При клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, приемът на стационарна доза от 300 mg ламотригин не е оказал ефект върху фармакокинетиката на етинилестрадиола в състава на комбинираната перорална контрацептивна таблетка. Установено е увеличение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

увеличение на пероралния клирънс на съставката левоноргестрел, водещо до намаляване средно с 19% и 12% съответно на AUC и C_{max} на левоноргестрел. Измерването на серумните FSH, LH и естрадиол по време на изпитването показва намаляване на супресията на овариалната хормонална дейност при някои жени, въпреки че измерването на серумния прогестерон показва, че няма хормонални данни за овулация при никоя от шестнадесетте жени. Не е изяснено въздействието на умереното повишаване на клирънса на левоноргестрел и промените в серумния FSH и LH върху овулаторната дейност на яйчника (вж. точка 4.4). Не са проучвани ефектите на ламотригин в дневни дози, различни от 300 mg, както и не са провеждани изпитвания с други хормонални лекарствени продукти.

<u>Взаимодействия с други лекарствени продукти</u>

В изпитване с участието на 10 мъже доброволци е установено, че рифампицин повишава клирънса и намалява времето на полуживот на ламотригин поради индукция на чернодробните ензими, отговорни за глюкуронирането. При пациенти, лекувани едновременно с рифампицин, трябва да се използва подходяща схема на лечение (вж. точка 4.2).

В изпитване при здрави доброволци лопинавир/ритонавир предизвикват приблизително двукратно понижаване на плазмените концентрации на ламотригин, вероятно чрез индуциране на глюкуронирането. При пациенти, приемащи едновременно лечение с лопинавир/ритонавир трябва да бъде използван подходящ терапевтичен режим (вж. точка 4.2).

В едно проучване при здрави възрастни доброволци, атазанавир/ритонавир (300 mg/100 mg), прилагани за 9 дни, понижават плазмените AUC и C_{max} на ламотригин (еднократна доза от 100 mg) средно съответно с 32% и 6%. При пациенти, приемащи едновременно лечение с атазанавир/ритонавир трябва да бъде използван подходящ терапевтичен режим (вж. точка 4.2).

В изпитване при здрави възрастни доброволци, парацетамол 1 g (четири пъти дневно) понижава плазмените AUC и C_{min} на ламотригин средно съответно с 20% и 25%.

Данни от *in vitro* проучване показват, че ламотригин, но не и N(2)-глюкуронид метаболита, е инхибитор на Органичния транспортер 2 (OCT 2) в потенциално клинично значими концентрации. Тези данни показват, че ламотригин е инхибитор на OCT 2 с IC50 стойност 53,8 μM. Едновременното приложение на ламотригин с лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците и са субстрати на OCT2 (напр. метформин, габапентин и варениклин), може да доведе до повишени плазмени нива на тези лекарства. Клиничната значимост на тези резултати не е ясно определена. Въпреки това, приложението на лекарството трябва да е с повишено внимание при пациенти, които едновременно приемат някой от тези лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

<u>Риск, свързан с антиепилептичните лекарства като цяло</u>

Лечението на жените с детероден потенциал трябва да бъде под контрола на специалист. Лечението с антиепилептични лекарства трябва да бъде преразгледано, в случай че жената планира да забременее. При жените, лекувани за епилепсия, внезапното спиране на лечението с АЕЛ трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до поява на припадъци със сериозни последствия върху жената и неродения плод. Винаги, когато е възможно, трябва да се предпочита монотерапия, защото лечението с няколко АЕЛ може да бъде свързано с повишен риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, в зависимост от използваните антиепилептични лекарства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Риск, свързан с ламотригин

Бременност
Голям обем данни при бременни жени, приемали ламотригин като монотерапия по време на първия триместър от бременността (повече от 8 700), не предполага съществено покачване на риска от големи вродени малформациии, включително заешка устна и вълча паст. Проучванията при животни са показали токсичност за развитието (вж. точка 5.3).

Ако е наложително лечение с Ламиктал по време на бременност, препоръчва се приложението на най-малката възможна терапевтична доза.

Ламотригин има слаб инхибиторен ефект върху редуктазата на дихидрофолиевата киселина, поради което може теоретично да повиши риска от ембриофетално увреждане чрез понижаване нивата на фолиева киселина. Препоръчителен е прием на фолиева киселина при планиране на бременност и в ранните периоди на бременността.

Физиологичните промени, настъпващи по време на бременност, могат да повлияят нивата на ламотригин и/или терапевтичния ефект. Има съобщения за понижаване на плазмените нива на ламотригин по време на бременност с потенциален риск от загуба на контрол върху припадъците. След раждането нивата на ламотригин могат бързо да се повишат с риск от дозосвързани нежелани реакции. Поради това серумните концентрации на ламотригин трябва да бъдат проследявани преди, по време на и след бременността, както и за кратко след раждането. При необходимост дозата трябва да бъде адаптирана, за да се поддържа серумната концентрация на ламотригин на нивото от преди бременността, или да бъде адаптирана според клиничния отговор. Освен това след раждането трябва да се следи за проява на дозосвързани нежелани реакции.

Кърмене
Съобщава се, че ламотригин преминава в кърмата при много различни концентрации, което води до общи нива на ламотригин при кърмачетата от приблизително 50% от майчините. Следователно при някои кърмачета серумните концентрации на ламотригин може да достигнат нива, при които се наблюдават фармакологични ефекти.

Потенциалните ползи от кърменето трябва да бъдат преценени срещу потенциалния риск от проява на нежелани реакции при кърмачето. Ако жената реши да кърми, докато е на лечение с ламотригин, кърмачето трябва да бъде проследявано за поява на нежелани реакции, като седация, обрив и слабо наддаване на тегло.

Фертилитет
Изследванията при животни не показват неблагоприятно повлияване на фертилитета от ламотригин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като съществуват индивидуални разлики в повлияването от лечението с АЕЛ, на пациентите, приемащи Ламиктал за лечение на епилепсия, се препоръчва да се консултират с лекуващия лекар относно специфични въпроси, свързани с шофирането и епилепсията.

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При две изпитвания с доброволци е установено, че ефектът на ламотригин върху фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективните

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

седативни ефекти не се различава в сравнение с плацебо. При клинични изпитвания с ламотригин са докладвани нежелани реакции от неврологичен характер като замайване и двойно виждане. Поради тази причина преди да шофират или да работят с машини пациентите трябва първо да установят как им влияе лечението с Ламиктал.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции за показанията епилепсия и биполярно разстройство са според данни от контролирани клинични изпитвания и друг клиничен опит и са изброени в таблицата по-долу. Категориите по честота са изведени от контролирани клинични изпитвания (монотерапия за епилепсия (обозначени с кръстче†) и за биполярно разстройство (обозначени със знак за параграф§)). При разлика в категорията по честота между данните от клинични изпитвания при епилепсия и при биполярно разстройство е показана най-консервативната честота. Въпреки това, при липса на данни от контролирани клинични изпитвания категориите по честота са изведени от друг клиничен опит.

Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции:
Много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	**Нежелана реакция**	**Честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Хематологични отклонения [1], включващи неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза	Много редки
	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) (вж. точка 4.4)	Много редки
	Лимфаденопатия[1], Псевдолимфом	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Синдром на свръхчувствителност [2]	Много редки
	Хипогамаглобулинемия	С неизвестна честота
Психични нарушения	Агресия, раздразнителност	Чести
	Объркване, халюцинации, тикове (двигателни и/или вокални тикове)	Много редки
	Кошмари	С неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на нервната система	Главоболие[†§]	Много чести
	Сънливост[†§], замайване[†§], тремор[†], безсъние[†], възбуда[§]	Чести
	Атаксия[†]	Нечести
	Нистагъм[†], асептичен менингит (вж. точка 4.4)	Редки
	Нестабилност, двигателни нарушения, влошаване състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон[3], екстрапирамидни симптоми, хореоатетоза[†], увеличена честота на припадъците	Много редки
Нарушения на очите	Диплопия[†], замъглено зрение[†]	Нечести
	Конюнктивит	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене[†], повръщане[†], диария[†], сухота в устата[§]	Чести
Хепато-билиарни нарушения	Чернодробна недостатъчност, отклонения в чернодробните функции[4], повишени стойности на показателите на чернодробните функционални тестове	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив[5†§]	Много чести
	Алопеция, реакция на фоточувствителност	Нечести
	Еритема мултиформе, синдром на Stevens–Johnson [§]	Редки
	Токсична епидермална некролиза	Много редки
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни[2] симптоми	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия[§]	Чести
	Реакции, наподобяващи лупус	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Тубулоинтерстициален нефрит, синдром на тубулоинтерстициален нефрит и увеит	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уморяемост[†], болка[§], болка в гърба[§]	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

[1] Хематологичните отклонения и лимфаденопатията могат да бъдат или да не бъдат свързани с лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) / синдрома на свръхчувствителност (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и Нарушения на имунната система).

[2] Обрив е съобщаван като част от този синдром, известен също като DRESS. Тази реакция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

свързано с различни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето и промени в кръвната картина, функциите на черния дроб и бъбреците. Проявите на този синдром са с различна клинична тежест, като рядко могат да доведат до дисеминирана интраваскуларна коагулация и мултиорганна недостатъчност. Трябва да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност (например повишена температура, лимфаденопатия) може да са проявени и без доловимо развитие на обрив. При установяване на описаните признаци и симптоми е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приема на Ламиктал при липса на друга етиология за развитие на тези реакции (вж. точка 4.4).

[3] Тези реакции са докладвани по време на другия клиничен опит. Има съобщения, че приложението на ламотригин може да влоши състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон. Има отделни съобщения за поява на екстрапирамидни симптоми и хореоатетоза при пациенти без това съпътстващо заболяване.

[4] Чернодробната дисфункция обикновено се проявява във връзка с реакциите на свръхчувствителност, но в отделни случаи е наблюдавана самостоятелно.

[5] В клинични изпитвания при възрастни, кожни обриви са наблюдавани при до 8-12% от пациентите, приемащи ламотригин, и при 5-6% от пациентите, приемащи плацебо. Развитието на обриви води до спиране на приема на ламотригин при 2 % от пациентите. Обривът, в повечето случаи макулопапулозен, обикновено се развива през първите осем седмици от началото на лечението, като преминава след спиране на приема на Ламиктал (вж. точка 4.4).

Съобщавани са сериозни потенциално животозастрашаващи обриви, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). В повечето случаи тези реакции преминават след спиране на приема на ламотригин. Въпреки това, при някои пациенти се развиват необратими цикатрикси, също така има редки случаи на летален изход (вж. точка 4.4).

Общият риск за поява на обрив показва силна взаимовръзка с:

- прием на високи начални дози ламотригин и превишаване на препоръчаната доза за повишаване на ламотригин (вж. точка 4.2)
- едновременно прилагане на валпроат (вж. точка 4.2).

Има съобщения за намалена костна минерална плътност, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочно лечение с ламотригин. Не е установен механизмът, по който ламотригин повлиява костния метаболизъм.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Съобщавани са случайни предозирания с дози 10 до 20 пъти по-големи от максималната терапевтична доза, включително смъртни случаи. В резултат на предозирането се установяват симптоми, включващи нистагъм, атаксия, промени в съзнанието, генерализирани тонично-клонични гърчове (grand mal) и кома. Разширяване на QRS (забавяне на интравентрикуларната проводимост) и удължаване на QT също са наблюдавани при пациенти с предозиране. Разширяване на QRS продължителността до повече от 100 msec може да се свърже с по-тежка токсичност.

Лечение

При предозиране пациентът трябва да постъпи в болнично заведение и да бъде подложен на адекватно лечение. При необходимост трябва да бъде направено лечение насочено към намаляване на резорбцията (активен въглен). По-нататъшното поведение трябва да бъде както е клинично показано, като се вземат предвид потенциалните ефекти върху сърдечната проводимост (вж. точка 4.4). Може да се обмисли интравенозно приложение на липиди за лечение на кардиотоксичността, ако тя не се повлиява достатъчно от натриев бикарбонат. Няма опит с хемодиализата в лечението на предозирането. При шест доброволци с бъбречна недостатъчност, 20% от ламотригина са били отстранени от организма по време на 4-часовата хемодиализна сесия (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX09.

Механизъм на действие

Резултатите от фармакологичните проучвания показват, че ламотригин е употреба- и волтаж-зависим блокер на волтаж-активираните натриеви канали. Той инхибира продължителното повтарящо се възбуждение на невроните и потиска освобождаването на глутамат (невротрансмитер, който има ключова роля в генерирането на епилептичните гърчове). Тези ефекти вероятно допринасят за свойствата на ламотригин като антиконвулсант.

За разлика от това механизмите, по които ламотригин оказва терапевтичен ефект при биполярно разстройство не са установени, въпреки че се отдава значение на повлияването на волтаж-активираните натриеви канали.

Фармакодинамични ефекти

При изследвания за оценка на ефекта на лекарствата върху централната нервна система установените ефекти от прилагане на 240 mg ламотригин на здрави доброволци, са били подобни на тези за плацебо. От друга страна след прилагане на 1 000 mg фенитоин или 10 mg диазепам се установяват значително нарушаване на фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективни ефекти на седиране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При друго изпитване след перорален прием на еднократна доза от 600 mg карбамазепин се установява значително влошаване на фината зрителна двигателна координация, движенията на очите и равновесието и повишаване на сърдечната честота. От друга страна след прилагане на ламотригин в дози от 150 mg и 300 mg установените ефекти са подобни на тези при прием на плацебо.

Изследване на ефекта на ламотригин върху сърдечната проводимост
Ефектът на многократното прилагане на ламотригин (до 400 mg/ден) върху сърдечната проводимост, оценена чрез ЕКГ с 12 отвеждания, е изследван при проучване върху здрави възрастни доброволци. Не е отчетен клинично значим ефект на ламотригин върху QT интервала в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Превенция на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно разстройство
Две изпитвания оценяват ефикасността на ламотригин при превенция на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно I разстройство.

Проучването SCAB2003 е мултицентрово, двойносляпо, двойнозаслепено, плацебо и литий-контролирано, рандомизирано, с фиксирана доза за оценка на дългосрочната превенция на релапс и повторна поява на депресия и/или мания при пациенти с биполярно I разстройство, които наскоро или в момента на изпитването са били в голям депресивен епизод. След стабилизиране с монотерапия с ламотригин или с комбинирана терапия, пациентите са били рандомизирани в една от петте групи на лечение: ламотригин (50, 200, 400 mg на ден), литий (серумни нива от 0,8 до 1,1 mmol/l) или плацебо за максимум 76 седмици (18 месеца). Първичната крайна точка е била "Време до намеса при епизод на промяна на настроението (TIME)", където намесите са допълнителна лекарствена терапия или електроконвулсивна терапия (ЕКТ). Проучването SCAB2006 е било с подобен дизайн като проучването SCAB2003, но се различава от SCAB2003 по оценката на флексибилна доза ламотригин (100 до 400 mg/ден) и включва пациенти с биполярно I разстройство, които са имали наскоро или в момента са в маниен епизод. Резултатите са представени в Таблица 7.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 7: Резюме на резултатите от пръчванията, изследващи ефикасността на ламотригин при превенцията на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно I разстройство

'Дял' на пациентите без събитие на седмица 76						
	Проучване SCAB2003 Биполярно I			**Проучване SCAB2006 Биполярно I**		
Критерий за включване	Голям депресивен епизод			Голям маниен епизод		
	Ламотригин	Литий	Плацебо	Ламотригин	Литий	Плацебо
Без намеса	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-стойност логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Без депресия	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-стойност логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Без мания	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-стойност логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

При анализи, подкрепящи времето до първия депресивен епизод и времето до първия маниен/хипоманиен или смесен епизод, лекуваните с ламотригин пациенти са имали значимо по-дълги времена до първи депресивен епизод в сравнение с пациентите на плацебо, и разликата в третирането не е имала статистическа значимост по отношение на времето до маниен/хипоманиен или смесени епизоди.

Ефикасността на ламотригин в комбинация със стабилизатори на настроението не е достатъчно проучена.

Педиатрична популация

Деца на възраст от 1 до 24 месеца
Ефикасността и безопасността при комбинирана терапия на парциални припадъци при пациенти на възраст от 1 до 24 месеца са оценени в едно малко, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с преустановяване на приема. Лечението е инициирано при 177 лица по схема за титриране на дозата, подобна на тази при деца на възраст от 2 до 12 години. Ламотригин таблетки от 2 mg са най-малкото налично количество на активното вещество в една таблетка и затова стандартната схема на дозиране е адаптирана в някои случаи по време на етапа на титрирането (например чрез прилагане на една таблетка от 2 mg през деня, когато изчислената доза е по-малка от 2 mg). В края на втората седмица от титрирането са измерени

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

серумните нива и последващата доза е намалена или не е повишена, ако концентрацията надвишава 0,41 μg/ml, очакваната концентрация при възрастни по това време. При някои пациенти в края на втората седмица се е наложило намаляване на дозата с до 90%. Тридесет и осем респондери (> 40% намаляване на честотата на припадъците) са рандомизирани на плацебо или да продължат на ламотригин. Процентът на лицата, при които терапията е неуспешна, е 84% (16/19 лица) при рамото на плацебо и 58% (11/19 лица) при рамото на ламотригин. Разликата не е статистически значима: 26,3%, 95%-ен доверителен интервал [2,6%; 50,2%], p=0,07.

Общо 256 лица на възраст от 1 до 24 месеца са с експозиция на ламотригин в дозов интервал от 1 до 15 mg/kg/ден за период до 72 седмици. Профилът на безопасност на ламотригин при деца на възраст от 1 месец до 2 години е подобен на този при по-големи деца, с изключение на това, че клинично значимо влошаване на припадъците (≥ 50%) е докладвано по-често при деца на възраст под 2 години (26%) в сравнение с по-големите деца (14%).

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

Превенция на епизоди на промяна на настроението при деца (на възраст 10-12 години) и юноши (на възраст 13-17 години)
Многоцентрово, паралелногрупово, плацебо-контролирано, двойносляпо, рандомизирано, с преустановяване на приема проучване оценява ефикасността и безопасността на ламотригин IR като допълваща поддържаща терапия за забавяне на епизоди на промяна на настроението при деца и юноши от мъжки и женски пол (на възраст 10-17 години), които са диагностицирани с тип I биполярно разстройство и при които е отложен или са получили подобрение на биполярен епизод, докато са лекувани с ламотригин в комбинация със съпътстващи антипсихотични лекарства или други лекарства, стабилизатори на настроението. Резултатът от първичния анализ за ефикасност (време до поява на биполярно събитие (time to occurrence of a bipolar event – TOBE)) не достига статистическа значимост (p = 0,0717), следователно не е показана ефикасност. Освен това, резултатите за безопасност показват повишено съобщаване на суицидно поведение при пациентите, лекувани с ламотригин: 5% (4 пациенти) в рамото на ламотригин в сравнение с 0 при плацебо (вж. точка 4.2).

Изследване на ефекта на ламотригин върху сърдечната проводимост

Ефектът на многократното прилагане на ламотригин (до 400 mg/ден) върху сърдечната проводимост, оценена чрез ЕКГ с 12 отвеждания, е изследван при изпитване върху здрави възрастни доброволци. Не е отчетен клинично значим ефект на ламотригин върху QT интервала в сравнение с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламотригин се резорбира бързо и изцяло в червата, като не се установява клинично значим метаболизъм при първо преминаване. Върхови плазмени концентрации се достигат приблизително 2,5 часа след перорално приложение на ламотригин. След прием на храна времето за достигане на максимална концентрация леко се удължава, но степента на резорбция не се променя. Максималните концентрации в стационарно състояние показват интериндивидуална вариабилност, но при всеки индивидуален пациент тези стойности се различават много рядко.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е приблизително 55%. Не се очакват прояви на токсичност при изместване от мястото на свързване с плазмените протеини.

Обемът на разпределение е от 0,92 до 1,22 l/kg.

Биотрансформация

Ламотригин се метаболизира от ензимите UDP-глюкуронил трансферази.

В много малка степен в зависимост от дозата ламотригин може да индуцира собствения си метаболизъм. Няма доказателства за влияние на ламотригин върху фармакокинетиката на други АЕЛ. Не се очакват взаимодействия между ламотригин и лекарствените продукти, които се метаболизират от цитохром P_{450} ензимите.

Елиминиране

Плазменият клирънс при здрави лица е приблизително 30 ml/min. Клирънсът на ламотригин е предимно чрез метаболизиране с последващо елиминиране под формата на глюкуронид-конюгат с урината. По-малко от 10% от ламотригин се екскретират непроменени с урината. Само около 2% се екскретират с фецеса. Клирънсът и времето на полуживот не са зависими от дозата. Плазменият полуживот при здрави лица е изчислен приблизително на около 33 часа (интервал от 14 до 103 часа). При проучване с пациенти със синдром на Gilbert, средният клирънс е понижен с 32% в сравнение с нормалните контроли, но стойностите са в границите за общата популация.

Времето на полуживот на ламотригин се променя значително при едновременно прилагане с други лекарства. При едновременно прилагане с лекарства, които активират глюкуронирането, като карбамазепин и фенитоин, средното време на полуживот на ламотригин се редуцира приблизително до 14 часа, също така, при съвместно прилагане с валпроат, се удължава средно приблизително до 70 часа (вж. точка 4.2).

Линейност

Фармакокинетиката на ламотригин е линейна до 450 mg – най-високата еднократна изпитвана доза.

Специални групи пациенти

Деца
При определяне на клирънса спрямо телесното тегло, при деца се установяват по-високи стойности от тези при възрастни, като най-високи са при лица под 5 години. Времето на полуживот на ламотригин при деца най-общо е по-малко от това при възрастни като средната стойност е приблизително 7 часа при прилагане с лекарствени продукти, които индуцират ензимни системи като карбамазепин и фенитоин и се удължава до средни стойности от 45 до 50 часа при едновременно прилагане само с валпроат (вж. точка 4.2).

Малки деца на възраст от 2 до 26 месеца
При 143 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 26 месеца, тежащи от 3 до 16 kg, клирънсът е намален в сравнение с по-големи деца със същото телесно тегло, приемащи подобни терапевтични дози на kg телесно тегло като децата, по-големи от 2 години. Средното време на полуживот е

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- изчислено на 23 часа при децата на възраст под 26 месеца, които са на терапия с ензимни индуктори, на 136 часа при едновременно прилагане с валпроат и на 38 часа при лица, лекувани без ензимни индуктори/инхибитори. Интериндивидуалната вариабилност на пероралния клирънс е по-голяма в групата на педиатричните пациенти на 2 до 26 месеца (47%). Предполагаемите нива на серумна концентрация при деца от 2 до 26 месеца като цяло са в същия интервал като при по-големите деца, въпреки че при някои деца с телесно тегло под 10 kg може да се установят по-високи C_{max} нива.

Пациенти в старческа възраст
Проведен е популационен фармакокинетичен анализ при млади пациенти и при пациенти в напреднала възраст с епилепсия, които са включени в едни и същи изпитвания. При оценка на резултатите не се установяват клинично значими промени в клирънса на ламотригин. При прием на еднократна доза се установяват с 12 % по-ниски стойности на привидния клирънс, като съответно за 20 годишна възраст са около 35 ml/min, докато при пациенти на 70 годишна възраст са 31 ml/min. Понижаване от 10 % се установява след лечение в продължение на 48 седмици, като стойностите сътветно са от 41 до 37 ml/min за двете възрастови групи. Проведени са и проучвания на фармакокинетиката на ламотригин след еднократен прием на 150 mg при 12 здрави лица в старческа възраст. Средните стойности на клирънса при тези пациенти (0,39 ml/min/kg) са в рамките на стойностите (0,31 до 0,65 ml/min/kg), установени след проведени девет клинични изследвания при възрастни (които не са в старческа възраст), след прилагане на единични дози от 30 до 450 mg.

Бъбречно увреждане
На дванадесет доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и на други шест пациенти на хемодиализа е била приложена еднократна доза от 100 mg ламотригин. Средните стойности на клирънса са 0,42 ml/min/kg (хронична бъбречна недостатъчност), 0,33 ml/min/kg (в периода между хемодиализните сесии) и 1,57 ml/min/kg (по време на хемодиализа), в сравнение с 0,58 ml/min/kg при здрави доброволци. Средното време на полуживот на ламотригин в плазмата е 42,9 часа (хронична бъбречна недостатъчност), 57,4 часа (между хемодиализите) и 13,0 часа (по време на хемодиализа), в сравнение с 26,2 часа при здрави доброволци. Средно, приблизително 20% (между 5,6 и 35,1) от количеството ламотригин, налично в тялото, е било елиминирано по време на 4-часова хемодиализа. За тази група пациенти началните дози ламотригин трябва да се определят според съпътстващия прием на лекарствени продукти. Намалени поддържащи дози могат да бъдат ефикасни при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане
При 24 лица с различна степен на чернодробно увреждане и 12 здрави контроли е проведено фармакокинетично проучване с прилагане на еднократна доза ламотригин. Медианата на привидния клирънс на ламотригин е била 0,31, 0,24 или 0,10 ml/min/kg при пациентите с чернодробно увреждане степен A, B, или C (Child – Pugh класификация) съответно, сравнена с 0,34 ml/min/kg при здравите контроли. Началната доза, дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да бъдат редуцирани при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

При проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при гризачи и зайци, не са наблюдавани тератогенни ефекти, но са установени понижено фетално тегло и забавяне на скелетната осификация при нива на експозиция, по-малки или сходни с очакваните при клинична експозиция. Тъй като по-високи нива на експозиция не биха могли да бъдат изследвани при животни поради тежкото токсично въздействие върху майчиния организъм, тератогенният потенциал на ламотригин не е характеризиран над клиничната експозиция.

При плъхове е наблюдавано увеличение на феталната и постналталната смъртност при прилагане на ламотригин през късния гестационен и ранния постнатален период. Тези ефекти са били наблюдавани при експозиция, по-ниска от очакваната в клиничната практика.

При плъхове в ювенилна възраст са наблюдавани ефект върху обучението при Biel maze теста, леко забавяне на балано-препуциалната сепарация и на вагиналната проходимост, както и намалено наддаване на тегло след раждането при F1 животни при експозиции, по-ниски от терапевтичните експозиции при хора, въз основа на телесната повърхност.

Опитите при животни не показват неблагоприятни ефекти на ламотригин върху фертилитета. Ламотригин е довел до намаляване на феталните нива на фолиева киселина при плъхове. Смята се, че дефицитът на фолиева киселина е свързан с повишен риск от вродени малформации при животни и хора.

Ламотригин води до дозозависимо инхибиране на hERG каналчета при човешки ембрионални бъбречни клетки. IC50 е приблизително девет пъти над максималната терапевтична свободна концентрация. Ламотригин не предизвиква удължаване на QT интервала при животни при експозиции приблизително до два пъти над максималната терапевтична свободна концентрация. При клинично проучване със здрави възрастни доброволци не е наблюдаван клинично значим ефект на ламотригин върху QT интервала (вж. точка 5.1).

Проучвания *in vitro* показват, че в терапевтично значими концентрации ламотригин проявява антиаритмично действие от клас IB. При хора той инхибира натриевите йонни канали в сърцето с кинетика с бързо настъпващи начало и край на действието и силна волтажна зависимост, подобно на други антиаритмични средства от клас IB. В терапевтични дози ламотригин не забавя камерната проводимост (разширяване на QRS) при здрави лица в цялостно проучване на QT, но при пациенти с клинично значими структурни или функционални сърдечни заболявания ламотригин може потенциално да забави камерната проводимост (разширяване на QRS) и да предизвика проаритмия (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Повидон К30
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Жълт железен оксид (Е172)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

<u>25 mg таблетки</u>:
Блистер от PVC/алуминиево фолио или защитен от деца блистер от PVC/алуминиево фолио.

Опаковки с 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 или 100 таблетки.

Блистер от PVC/алуминиево фолио.

Опаковка за започване на лечението с 21 или 42 таблетки.

<u>50 mg таблетки</u>:
Блистер от PVC/алуминиево фолио или защитен от деца блистер от PVC/алуминиево фолио/хартия.

Опаковки с 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 или 100 таблетки.

Блистер от PVC/алуминиево фолио.

Опаковка за започване на лечението с 42 таблетки.

<u>100 mg таблетки</u>:
Блистер от PVC/алуминиево фолио или защитен от деца блистер от PVC/алуминиево фолио/хартия.

Опаковки с 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ламиктал 25 mg таблетки – Рег. № 20011209
Ламиктал 50 mg таблетки – Рег. № 20011210
Ламиктал 100 mg таблетки – Рег. № 20011211

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

Дата на първо разрешаване: 21 април 1994 г.
Дата на последно подновяване: 22 октомври 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •