КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20050166/67
Разрешение №
BG/MA/MP - 63890-1 / 07-11-2023
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епитрижин 50 mg таблетки
Epitrigine 50 mg tablets

Епитрижин 100 mg таблетки
Epitrigine 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Епитрижин 50 mg съдържа 50 mg ламотрижин (lamotrigine).
Всяка таблетка Епитрижин 100 mg съдържа 100 mg ламотрижин (lamotrigine).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Описание на таблетките:
Епитрижин 50 mg – светложълти, кръгли, плоски таблетки с диаметър 8 mm и маркировка 50.
Епитрижин 100 mg – светложълти, кръгли, плоски таблетки с диаметър 10 mm и маркировка 100.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Епилепсия

Възрастни и юноши на 13 и повече години
- Комбинирана или монотерапия на парциални или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични припадъци.
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut. Епитрижин се прилага за 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 18 и повече години
- Предотвратяване на депресивни епизоди при пациенти с биполярно тип I разстройство, които имат предимно депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблетките Епитрижин трябва да бъдат поглъщани цели без да се дъвчат или чупят.

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

Повторно започване на лечение
При повторно започване на лечението с ламотрижин 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 ламотрижин (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 ламотрижин надвишава пет полуживота (вж. точка 5.2), обикновено поддържащата доза на ламотрижин трябва да се достигне според подходящата схема.

Препоръчва се лечението с ламотрижин да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишното лечение с ламотрижин, освен ако потенциалната полза несъмнено надвишава риска.

Епилепсия
Препоръчваното постепенно повишаване на дозата и поддържащите дози за възрастни и юноши на възраст на 13 и повече години (Таблица 1), и за деца и юноши от 2 до 12 години (Таблица 2) са представени по-долу. Началната доза и последващото й 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 ламотрижин, трябва да се има предвид ефекта, който може да окаже това върху фармакокинетиката на ламотрижин (вж. точка 4.5).

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/ден за постигане на желания терапевтичен отговор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
2023-0609

Комбинирана терапия С валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – 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 ламотрижин (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 ламотрижин (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 ламотрижин	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 пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин 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 – 10 mg/kg/ден, въпреки че при някои пациенти са необходими по-високи дози (до 15 mg/kg/ден) за постигане на желания отговор (веднъж дневно или в два [illegible])

			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 ламотрижин – 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 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 200 mg/ден.**
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (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 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор, до максимална поддържаща доза 400 mg/ден**
Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (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 ламотрижин	**0,3 mg/kg/ден (в един или в два приема дневно)**	**0,6 mg/kg/ден (в един или в два приема дневно)**	**1 – 10 mg/kg/ден (в един или в два приема дневно)** **За да се постигне поддържащо лечение, дозите може да се повишават максимум с 0,6 mg/kg всяка 1-2 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 ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.			

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 ламотрижин.

Деца под 2 години

Данните за ефикасност и безопасност на ламотрижин 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 Епитрижин 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 представени 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 ламотрижин 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).

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 ламотрижин ИЛИ комбинирана терапия БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (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 ламотрижин	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 ламотрижин – вж. точка 4.5):				
Тази схема на лечение 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)	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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20231009

<table>
<tr><td colspan="5">Комбинирана терапия БЕЗ валпроат и С индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.5):</td></tr>
<tr><td>Тази схема на лечение трябва да бъде прилагана без валпроат, но с:

фенитоин
карбамазепин
фенобарбитал
примидон
рифампицин
лопинавир/ритонавир</td><td>50 mg/ден (веднъж дневно)</td><td>100 mg/ден (разделени в два приема)</td><td>200 mg/ден (разделени в два приема)</td><td>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)</td></tr>
<tr><td colspan="5">При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), трябва да се използва схема на лечение като препоръчаната за ламотрижин с едновременен прием на валпроат.</td></tr>
</table>

***** Таргетната стабилизираща доза варира според клиничния отговор

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 стабилизираща доза приемът на другите лекарствени продукти може да бъде преустановен както е посочено по-долу.

<table>
<tr><td>Схема на лечение</td><td>Настояща стабилизираща доза на ламотрижин (преди преустановяване на приема)</td><td>Седмица 1 (започваща с преустано-вяване на приема)</td><td>Седмица 2</td><td>От седмица 3 нататък*</td></tr>
<tr><td colspan="5">Спиране на приема на валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:</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 ламотрижин (вж. точка 4.5) в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:</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 ламотрижин (вж. точка 4.5):</td></tr>
<tr><td>Тази схема на дозиране трябва да се използва при спиране на приема</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>
</table>

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 20231005

на други лекарствени продукти, които не инхибират или не индуцират значително глюкуронирането на ламотрижин	
При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които не са известни фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин (вж. точка 4.5), схемата на лечение, препоръчана за ламотрижин, е първоначално да се подържа настоящата доза и лечението с ламотрижин да се променя въз основа на клиничния отговор.	

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

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

Няма клиничен опит в адаптирането на дневната доза на ламотрижин 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 ламотрижин (преди добавянето)	Седмица 1 (започваща с добавянето)	Седмица 2	От седмица 3 нататък
Добавяне на валпроат (инхибитор на глюкуронирането на ламотрижин – вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:				
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 ламотрижин при пациенти, които НЕ приемат валпроат (вж. точка 4.5), в зависимост от първоначалната доза на ламотрижин:				
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 ламотрижин (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	Да се поддържа таргетната доза, достигната при повишаването/намаляването на дозата (200 mg/ден; дозов диапазон 100-400 mg/ден)			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Спиране на лечението с ламотрижин 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 ламотрижин спрямо плацебо. Следователно пациентите могат да прекъснат лечението с ламотрижин без постепенно намаляване на дозата.

Деца и юноши под 18 години
Епитрижин 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 ламотрижин при специални групи пациенти

Жени, приемащи хормонални контрацептиви
Приемът на комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) повишава клирънса на ламотрижин приблизително два пъти, което предизвиква понижени стойности на ламотрижин. След титриране могат да са необходими по-високи поддържащи дози на ламотрижин (до двукратно по-високи) за постигане на максимален терапевтичен отговор. През седмицата без прием на контрацептив е наблюдавано двукратно повишаване на стойностите на ламотрижин. Не могат да бъдат изключени дозозависими нежелани реакции. Ето защо трябва да се предпочита приложението на контрацептиви без „седмица без хапче" като лечение от първа линия (например продължителни 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 ламотрижин и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на ламотрижин
Поддържащата доза на ламотрижин 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 ламотрижин 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 ламотрижин преди и след началото на приема на хормоналните контрацептиви за потвърждаване, че се поддържа изходната концентрация на ламотрижин. При необходимост дозата може да бъде адаптирана. При жени, приемащи хормонални контрацептиви, които включват една седмица неактивно лечение ("седмица без хапче"), трябва да бъде проследявано серумното ниво на ламотрижин през седмица 3 на активното лечение, т.е. в дните от 15 до 21 от цикъла на приемане на таблетките. Затова внимателно трябва да се обмисли употребата на контрацепция без седмица без хапче като лечение от първа линия (например продължителна хормонална контрацепция или нехормонални методи; вж. точки 4.4 и 4.5).

Спиране на приема на хормонални контрацептиви при пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотрижин и НЕ приемат индуктори на глюкуронирането на ламотрижин
В повечето случаи е необходимо поддържащата доза на ламотрижин да бъде намалена с до 50% (вж. точки 4.4 и 4.5). Препоръчва се постепенно намаляване на дневната доза на ламотрижин 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 ламотрижин преди и след спиране на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 2023-09

хормоналните контрацептиви за потвърждаване, че се поддържа изходната концентрация на ламотрижин. При жени, които желаят да спрат приема на хормонален контрацептив, което включва една седмица на неактивно лечение ("седмица без хапче"), проследяването на серумните концентрации на ламотрижин трябва да се провежда през седмица 3 от активното лечение, т.е. от ден 15 до ден 21 от цикъла на приемане на таблетките. През първата седмица след трайното спиране на приема на контрацептива не трябва да бъдат вземани проби за оценка на стойностите на ламотрижин.

Започване на терапия с ламотрижин 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 ламотрижин и ПРИЕМАТ индуктори на глюкуронирането на ламотрижин
Може да не се наложат корекции на препоръчваната поддържаща доза ламотрижин.

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

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

Чернодробно увреждане
Началната, поддържащата и дозата при повишаване трябва да се редуцират приблизително с 50 % при пациенти със средно тежко (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).

Употреба с атазанавир/ритонавир
Не се налага корекция в начина на повишаване на дозата на ламотрижин, когато той се добавя към вече провеждаща се терапия с атазанавир/ритонавир.

При пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотрижин и не приемат глюкуронидазни индуктори, може да се наложи покачване на дозата на ламотрижин, ако се добави атазанавир/ритонавир или понижаване на дозата, ако лечението с атазанавир/ритонавир се преустанови. Необходимо е да се проследяват плазмените концентрации на ламотрижин преди и 2 седмици след започване или прекратяване на лечението с атазанавир/ритонавир, с оглед преценка от необходимостта за коригиране дозата на ламотрижин (вж. точка 4.5).

Употреба едновременно с лопинавир/ритонавир
Не се налага корекция в начина на покачване на дозата на ламотрижин, когато той се добавя към вече провеждаща се терапия с лопинавир/ритонавир.

При пациенти, които вече приемат поддържащи дози ламотрижин и не приемат глюкуронидазни индуктори, може да се наложи повишаване на дозата на ламотрижин, ако се добави лопинавир/ритонавир или понижаване на дозата, ако лечението с лопинавир/ритонавир се преустанови. Необходимо е да се проследяват плазмените концентрации на ламотрижин преди и 2 седмици след започване или прекратяване на лечението с лопинавир/ритонавир, с оглед преценка от необходимостта за коригиране дозата на ламотрижин (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20231006

Начин на приложение
Перорално приложение

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 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 ламотрижин. 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 ламотрижин. При употреба на ламотрижин се съобщава за животозастрашаващи кожни реакции (синдрома на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)) и лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми (DRESS); също известно като синдром на свръхчувствителност (HSS) (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за поява на кожни реакции. Най-висок риск за възникване на SJS или TEN съществува в рамките на първите седмици от лечението. Ако са налице симптоми или признаци на SJS или TEN (например прогресивно кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии), терапията с ламотрижин трябва да се преустанови. Най-добрите резултати в овладяването на SJS и TEN се постигат при ранна диагностика и незабавно преустановяване на всички заподозрени лекарства. Ранното прекратяване на терапията се свързва с по-добра прогноза.

При възрастни пациенти, включени в изпитвания, използващи ламотрижин в препоръчителните 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 (1:1 000). В клинични изпитвания при пациенти с биполярно тип I разстройство броят на наблюдаваните случаи с тежък обрив е приблизително 1 на 1 000.

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

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 ламотрижин.

В допълнение рискът за развитие на обриви зависи от:
- прием на високи начални дози ламотрижин и превишаване на препоръчителната 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 ламотрижин 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 китайския 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20231009

при такива пациенти трябва да бъде внимателно обмислена, ако е известно, че са положителни за HLA-B*1502.

Най-добри резултати в овладяването на SJS и TEN се постигат при ранна диагностика и незабавно прекъсване на всеки заподозрян лекарствен продукт. Ранното прекратяване на лечението е свързано с по-добра прогноза.

При развитие на обрив при всички пациенти (възрастни и деца), е необходим преглед на пациента и незабавно спиране приложението на ламотрижин, освен ако със сигурност е установено, че обривът не е свързан с приема на лекарството, Препоръчва се лечението с ламотрижин да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишно лечение с ламотрижин, освен ако потенциалната полза несъмнено надвишава риска. Ако при пациента се наблюдава SJS, TEN или DRESS след употреба на ламотрижин, никога не трябва да се прилага повторно лечение.

Обривът е съобщаван и като част от синдрома на свръхчувствителност, който включва различни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб (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 ламотрижин при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

В повечето случаи асептичния менингит е обратим при спиране приема на лекарството, но при някои случаи се повтаря при повторна употребата на ламотрижин. Повторната употреба води до бързо възстановяване на симптомите, които често са по-тежки. Приемът на ламотрижин не трябва да се възобнови при пациенти, при които е спрян поради асептичен менингит, свързан с предишно лечение с ламотрижин.

Има също съобщения за реакции на фоточувствителност, свързани с употребата на ламотрижин (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 ламотрижин фоточувствителност (напр. прекомерно слънчево изгаряне), трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Ако продължаването на лечението с ламотрижин 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 ламотрижин (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 ламотрижин.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20231009

Влошаване на клиничното състояние и суициден риск

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания, включително епилепсия и биполярно разстройство, са съобщавани суицидни мисли и поведения (суицидност). Един мета-анализ на рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ показва слабо повишен риск от суицидно поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при ламотрижин.

Поради това, по време на лечението с ламотрижин пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидни мисли и поведение и да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се посъветват да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци за суицидни мисли и поведение.

При пациентите с биполярно разстройство може да настъпи влошаване на депресивните симптоми и/или поява на суицидност независимо дали приемат или не приемат лекарства за лечение на биполярно разстройство, включително ламотрижин. Поради това пациентите, приемащи Елитрижин за биполярно разстройство трябва да бъдат внимателно проследявани за клинично 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.

Хормонални контрацептиви

Ефекти на хормоналните контрацептиви върху ефикасността на ламотрижин
Установено е, че комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) повишава клирънса на ламотрижин приблизително два пъти, което води до намаляване на стойностите на ламотрижин (вж. точка 4.5). Понижаването на концентрациите на ламотрижин 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 ламотрижин (приблизително два пъти по-високи). При преустановяването на приема на хормоналните контрацептиви, клирънсът на ламотрижин може да намалее наполовина. Повишаването на концентрациите на ламотрижин 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 ламотрижин и са на хормонален контрацептив, чиято схема включва една седмица на неактивно лечение (седмица без прием на контрацептив), е установено постепенно временно покачване на нивата на ламотрижин по време на седмицата без прием на контрацептив (вж. точка 4.2). Вариациите в нивата на ламотрижин от този порядък могат да бъдат свързани с нежелани реакции. Затова трябва да се обмисли употребата на контрацепция без седмица без прием на контрацептив 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 ламотрижин, въпреки че е възможно те да повлияят фармакокинетичните параметри на ламотрижин по подобен начин.

Ефекти на ламотрижин върху ефикасността на хормоналните контрацептиви
Резултатите от проучване за взаимодействия при 16 здрави доброволки показват, че при едновременен прием на ламотрижин и хормонален контрацептив (комбинация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 20231009

етинилестрадиол/левоноргестрел) е налице умерено увеличение на клирънса на левоноргестрел и промени в серумните фоликулостимулиращ 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 ламотрижин 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. пробивно кървене.

Дихидрофолат редуктаза
Ламотрижин 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 ламотрижин 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 ламотрижин не се установяват статистически значими промени в плазмените концентрации на ламотрижин. Въпреки това, може да бъде очаквано кумулиране на глюкуронирания метаболит на продукта. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност.

Пациенти, лекувани с други продукти, съдържащи ламотрижин
Епитрижин не трябва да се прилага без консултация с лекар при пациенти, лекувани понастоящем с други продукти, съдържащи ламотрижин.

ЕКГ тип Brugada и други нарушения на сърдечния ритъм и проводимостта
При пациенти лекувани с ламотрижин е съобщено за аритмогенно нарушение със ST-T аномалия и характерен ЕКГ тип Brugada. Въз основа на *in vitro* находки ламотрижин потенциално може да забави камерната проводимост (разширяване на QRS) и да индуцира проаритмия в терапевтично значими концентрации при пациенти със сърдечни заболявания. Ламотрижин действа като слабо антиаритмично средство 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 ламотрижин не забавя камерната проводимост (разширяване на QRS) и не причинява удължаване на QT при здрави лица в цялостно проучване на QT. Употребата на ламотрижин трябва внимателно да се обмисли при пациенти s 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 ламотрижин е клинично оправдана при тези пациенти, трябва да се обмисли консултация с кардиолог, преди да се започне приложение на ламотрижин.

Развитие на децата
Няма данни за ефекта на ламотрижин 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 ламотрижин може да доведе до нова поява на припадъци. Дозата на ламотрижин трябва да бъде понижавана 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 коагулопатия, в някои случаи с летален изход. Описвани са подобни случаи, свързани с приложението на ламотрижин.

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 ламотрижин.

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

При деца, които приемат ламотрижин 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 психични разстройства.

Помощни вещества в Епитрижин таблетки
Таблетките Епитрижин съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Изпитвания, свързани с лекарствени и други взаимодействия, са провеждани само при възрастни пациенти.

Уридин 5-дифосфо (УДФ)-глюкуронил трансферазите (UGTs) са идентифицирани като ензимите, отговорни за метаболизма на ламотрижин. Ето защо, веществата, които индуцират или инхибират глюкуронидирането, могат да окажат влияние върху привидния клирънс на ламотрижин. Силни или умерени индуктори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) ензимите, за които също е известно, че са индуктори на UGTs, могат също да ускорят метаболизма на ламотрижин.

Няма данни, че ламотрижин предизвиква клинично значимо индуциране или инхибиране на цитохром P450 ензимите. Ламотрижин може да индуцира своя собствен метаболизъм, като този ефект е умерено проявен и няма клинично значими последствия.

Лекарства, за които е установено, че имат клинично значимо влияние върху метаболизма на ламотрижин, са посочени в Таблица 6. Специфични препоръки за дозировка относно тези лекарствени продукти са предоставени в точка 4.2. В допълнение тази таблица изброява тези лекарства, за които е доказано, че имат малък или нямат ефект върху концентрацията на ламотрижин. 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 ламотрижин.

Таблица 6: Ефекти на други лекарствени продукти върху глюкуронирането на ламотрижин

Лекарствени продукти, които значително инхибират глюкуронирането на ламотрижин	**Лекарствени продукти, които значително индуцират глюкуронирането на ламотрижин**	**Лекарствени продукти, които незначително инхибират или индуцират глюкуронирането на ламотрижин**
Валпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитал	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир/ритонавир	Топирамат
	Комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел*	Зонизамид
	Атазанавир/ритонавир*	Литий
		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол
		Парацетамол
		Лакозамид
		Перампанел

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

<u>Взаимодействия с антиепилептични лекарства</u>
Валпроат, който инхибира глюкуронирането на ламотрижин, забавя метаболизма на ламотрижин и удължава средния полуживот на ламотрижин 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 индуцират цитохром Р 450 ензимите индуцират също UGTs, поради което ускоряват метаболизма на ламотрижин. 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 ламотрижин се описва развитие на симптоми от страна на централната нервна система, включително замаяност, атаксия, двойно виждане, замъглено зрение и гадене. Тези събития обикновено отзвучават при понижаване на дозата на карбамазепин. Подобни ефекти са наблюдавани по време на изпитване с ламотрижин и окскарбазепин при здрави възрастни доброволци, но не е проучвано понижаване на дозата.

В литературата има съобщения за понижени концентрации на ламотрижин при прием на ламотрижин в комбинация с окскарбазепин. Обаче, в проспективно проучване при възрастни здрави доброволци при прием на дози от 200 mg ламотрижин и 1200 mg окскарбазепин, е установено, че окскарбазепин не променя метаболизма на ламотрижин и ламотрижин не променя метаболизма на окскарбазепин. Затова при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с окскарбазепин, трябва да се използва схема на лечение за комбинирана терапия с ламотрижин без валпроат и без индуктори на глюкуронирането на ламотрижин (вж. точка 4.2).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪ
28.11.2023

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

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

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

Топирамат не предизвиква промяна в плазмените концентрации на ламотрижин. Приложението на ламотрижин 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 ламотрижин (150 до 500 mg/ден) за 35 дни не е довел до значими ефекти върху фармакокинетиката на ламотрижин.

В плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти с парциални гърчове плазмените концентрации на ламотрижин не се повлияват при едновременно приложение с лакозамид (200, 400 или 600 mg/ден).

В обобщен анализ на данните от три плацебо-контролирани клинични проучвания, изследващи едновременно приложение на перампанел при пациенти с парциални и първично генерализирани тонично-клонични гърчове, най-високата оценена доза от перампанел (12 mg/ден) повишава клирънса на ламотрижин с по-малко от 10%.

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

<u>Взаимодействие с други психоактивни средства</u>
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 ламотрижин.

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

При едно изпитване със здрави възрастни доброволци приемът на 15 mg оланзапин понижава AUC и C_{max} на ламотрижин съответно средно с 24% и 20%. Не се очаква повлияване от такава величина да има клинично значение. Установено е, че прием на 200 mg ламотрижин не повлиява фармакокинетиката на оланзапин.

Многократните перорални дози ламотрижин 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 ламотрижин, 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 ламотрижин.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
20231009

Резултати от опити *in vitro* показват, че образуването на основния метаболит на ламотрижин, 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 ламотрижин 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 ламотрижин не намалява клирънса на лекарствените продукти, които се елиминират предимно чрез CYP2D6.

Взаимодействия с хормонални контрацептиви

Ефект на хормоналните контрацептиви върху фармакокинетиката на ламотрижин
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 ламотрижин след перорално приложение, имащо за резултат намаляване средно с 52 % и 39 % съответно на AUC и C_{max} на ламотрижин. Серумните концентрации на ламотрижин са се повишили през седмицата на неактивно лечение (включително през „седмицата без контрацептив"), като концентрациите преди дозите в края на седмицата на неактивно лечение 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 ламотрижин на основата единствено на употребата на хормонални контрацептиви, но поддържащата доза на ламотрижин в повечето случаи трябва да бъде повишена или понижена при започване или спиране приема на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.2).

Ефект на ламотрижин върху фармакокинетиката на хормоналните контрацептиви
При клинично изпитване с участието на 16 жени доброволки, приемът на стационарна доза от 300 mg ламотрижин не е оказал ефект върху фармакокинетиката на етинилестрадиоловата съставка на комбинираната перорална контрацептивна таблетка. Установено е умерено 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 ламотрижин в дневни дози различни от 300 mg, както и не са провеждани изпитвания с други хормонални лекарствени продукти.

Взаимодействия с други лекарствени продукти
В изпитване с участието на 10 мъже доброволци е установено, че рифампицин повишава клирънса и намалява времето на полуживот на ламотрижин 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 ламотрижин, 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 изпитване при здрави възрастни доброволци атазанавир/ритонавир (300 mg/100 mg) приложени за 9 дни са понижили плазмените AUC и C_{max} на ламотрижин (еднократна доза 100 mg) с около 32% и 6% съответно. 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) повишава плазмените AUC I C_{min} на ламотрижин средно съответно с 20 % и 25 %.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20251009

Данни от *in vitro* проучване показват, че ламотрижин, но не и N(2)-глюкуронид метаболита, е инхибитор на Органичния транспортер 2 (OCT 2) в потенциално клинично значими концентрации. Тези данни показват, че ламотрижин е инхибитор на OCT 2 с IC50 стойност 53,8 μM. Едновременното приложение на ламотрижин с лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците и са субстрати на OCT 2 (напр. метформин, габапентин и варениклйн), 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.

При пациенти, лекувани едновременно с орлистат и антиепилептични лекарствени продукти, (напр. валпроат, ламотрижин) са наблюдавани припадъци, за появата на които не може да се изключи причинно-следствена връзка с взаимодействието. Орлистат може да намали резорбцията на антиепилептичните лекарствени средства и по този начин да наруши контрола върху припадъците. Поради това тези пациенти трябва да бъдат проследявани за възможни промени в честотата и/или тежестта на припадъците.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Риск, свързан с антиепилептичните лекарства като цяло
Лечението на жените с детероден потенциал трябва да бъде под контрола на специалист. Необходимостта от лечение с АЕЛ трябва да бъде преразгледана, 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 неродено дете.

Рискът от вродени малформации в поколението на майки, лекувани с АЕЛ, нараства от 2 до 3 пъти в сравнение с очакваната честота от около 3 % в общата популация. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба. Лечението с няколко АЕЛ е свързано с повишен риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, която по възможност трябва да бъде предпочитана.

Риск, свързан с ламотрижин

Бременност
Постмаркетинговите данни от няколко проспективни регистри на бременни жени оценяват изхода от бременността при над 8 700 жени, приемали ламотрижин монотерапия по време на първите три месеца от бременност. Въпреки, че данните не показват повишен риск от значими вродени малформации тези данни са все още ограничени, за да може да се изключи умерено повишаване на риска от честотата на заешка устна и вълча паст. Проучванията при животни са показали токсичност върху развитието (вж. точка 5.3).

Ако е наложително лечение с ламотрижин по време на бременност се препоръчва приложението на най-ниската възможна терапевтична доза.

Ламотрижин има слаб инхибиторен ефект върху редуктазата на дихидрофолиевата киселина, поради което може теоретично да повиши риска от ембриофетално увреждане чрез понижаване стойностите на фолиева киселина (вж. точка 4.4). 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 окажат влияние върху концентрациите на ламотрижин и/или върху терапевтичния ефект. Има съобщения за понижаване на плазмените концентрации на ламотрижин по време на бременност с потенциален риск от загуба на контрол върху припадъците. След раждането концентрациите на ламотрижин могат бързо да се повишат с риск от дозосвързани нежелани реакции. Поради това серумните концентрации на ламотрижин 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 ламотрижин 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
Има съобщения, че ламотрижин преминава в кърмата в силно вариабилни концентрации, водещо до достигане на общи плазмени нива на ламотрижин при кърмачетата от около 50% от тези при майката. По тази причина, при някои кърмачета, серумните концентрации на ламотрижин могат да достигнат стойности, при които се наблюдават фармакологични ефекти.

Потенциалните ползи от кърменето трябва да бъдат преценени срещу потенциалния риск от нежелани ефекти за детето. Ако жената реши да кърми, докато е на лечение с ламотрижин, 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 ламотрижин (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 Епитрижин 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 ламотрижин върху фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективните седативни ефекти не се различава в сравнение с плацебо. При клинични изпитвания с ламотрижин са докладвани нежелани реакции от неврологичен характер като замайване и диплопия. Поради тази причина, преди да шофират или да работят с машини, пациентите трябва първо да установят как им влияе лечението с ламотрижин.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции за показанията епилепсията и за 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], включително неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза	Много рядко

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕГИСТРИРАНО
20181009

	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH). (вж. точка 4.4)	Много редки
	Лимфаденопатия, 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
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
Хепатобилиарни нарушения	Чернодробна недостатъчност, нарушена чернодробна функция[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
	Синдром на Stevens–Johnson	Редки
	Токсична епидермална некролиза	Много редки
	Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни[2] симптоми	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгии[§]	Чести
	Лупус подобни реакции	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Тубулоинтестициален нефрит, синдром на тубулоинтестициален 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 еозинофилия и системни симптоми (DRESS)/ синдрома на свръхчувствителност (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и Нарушения на имунната система).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 20231005

[2]Като част от синдрома на свръхчувствителност, известен също като DRESS, е съобщаван обрив, свързан с различни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето и промени в кръвната картина и 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 Епитрижин 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. Установено е, че приложението на ламотрижин 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]При проведените двойно-слепи допълнителни клинични изпитвания при възрастни, се установяват обриви при до 8-12% от пациентите, приемащи ламотрижин и при 5-6% от пациентите, приемащи плацебо. Развитието на обриви води до спиране на приема на ламотрижин при 2% от пациентите. Обривът, в повечето случаи макулопапулозен, се развива през първите осем седмици от началото на лечението, като преминава след спиране на приема на ламотрижин (вж. точка 4.4).

Съобщавани са сериозни, потенциално животозастрашаващи обриви, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). В повечето случаи тези реакции отзвучават след спиране на приема на ламотрижин. 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 ламотрижин и превишаване на препоръчителната доза за повишаване на ламотрижин (вж. точка 4.2).
- едновременно прилагане на валпроат (вж. точка 4.2).

Съществуват съобщения за понижена костна минерална плътност, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на продължително лечение с ламотрижин. Механизмът, по който ламотрижин оказва влияние върху костния метаболизъм не е установен.

<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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

<u>Симптоми и признаци</u>
Съобщавани са случайни предозирания с дози 10 до 20 пъти по-големи от максималната терапевтична доза. В резултат на предозирането се установяват симптоми включително нистагъм, атаксия, промени в съзнанието, генерализирани тонично-клонични гърчове (grand mal) и кома.

Разширяване на QRS интервала и удължаване на QT (забавяне на интравентрикуларната проводимост) също са наблюдавани при пациенти след предозиране. Разширяването на QRS продължителността до повече от 100 msec може да бъде свързано с по-тежка токсичност.

Лечение
При предозиране пациентът трябва да постъпи в болнично заведение и да бъде подложен на подходяща поддържаща терапия. При необходимост трябва да бъде направено лечение насочено към намаляване на резорбцията (активен въглен, лаксативен или стомашен лаваж). 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. Лечението се определя в зависимост от клиничните признаци. Няма опит с хемодиализата в лечението на предозирането. При шест доброволци с бъбречна недостатъчност, 20% от ламотрижина са били отстранени от организма по време на 4-часовата хемодиализна сесия (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

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

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

За разлика от това механизмите, по които ламотрижин 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 ламотрижин 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.

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 ламотрижин в дози от 150 mg и 300 mg установените ефекти са подобни на тези при прием на плацебо.

Изследване на ефекта на ламотрижин върху сърдечната проводимост
Ефектът на многократното прилагане на ламотрижин (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 ламотрижин върху QT интервала в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Превенция на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно разстройство

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 2020/1009

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

Проучването SCAB20003 е мултицентрово, двойно-сляпо, двойно-заслепено, 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 тип I разстройство, които наскоро или в момента на изпитването са били в голям депресивен епизод. След стабилизиране с монотерапия с ламотрижин или с комбинирана терапия пациентите са били рандомизирани в една от петте групи на лечение: ламотрижин (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 ламотрижин (100 до 400 mg/ден) и включва пациенти с биполярно тип I разстройство, които са имали наскоро или в момента са в маниен епизод. Резултатите са представени в Таблица 7.

Таблица 7: Резюме на резултатите от проучванията, изследващи ефикасността на ламотрижин при превенцията на епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно тип 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		
	Ламотрижин	Литий	Плацебо	Ламотрижин	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 ламотрижин 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 ламотрижин в комбинация със стабилизатори на настроението не е достатъчно проучена.

Педиатрична популация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване до отпадане. Лечението е инициирано при 177 лица по схема за титриране на дозата, подобна на тази при деца на възраст от 2 до 12 години. Ламотрижин 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 ден, когато изчислената доза е по-малка от 2 mg). В края на 2-рата седмица от титрирането са измерени серумните концентрации и последващата доза е понижен 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 ламотрижин. Процентът на лицата, при които терапията е неуспешна е 84% (16/19 лица) при плацебо-рамото и 58% (11/19 лица) при рамото на ламотрижин. Разликата не е статистически значима: 26,3%, CI95%-2,6%<> 50,2%, p=0,07.

Общо 256 лица на възраст от 1 до 24 месеца са изложени на експозиция на ламотрижин в дозов интервал от 1 до 15 mg/kg/ден за до 72 седмици. Профилът на безопасност на ламотрижин 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%).

Синдрома 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 ламотрижин 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 ламотрижин 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 на пациенти, лекувани с ламотрижин: 5% (4 пациенти) в рамото на ламотрижин в сравнение с 0 при плацебо (вж. точка 4.2).

<u>Анализ на суицидността</u>
Честотата на суицидните идеи и поведение е оценена в сборен анализ на плацебо-контролираните клинични изпитвания с ламотрижин, включващи общо 6 467 пациенти, приемащи ламотрижин по различни показания.

В подгрупата на изпитванията при биполярно разстройство честотата на събитията е била числено, но не статистически значимо по-голяма при ламотрижин (29/1212 [2,4%]) в сравнение с плацебо (19/1054 [1,8%]). При сборния анализ на психиатричните показания, събитията са били по-чести в първия месец от лечението при пациенти, приемащи ламотрижин. Поведенческите събития са били по-чести при мъжете.

В подгрупата на изпитванията при епилепсия не е имало статистически значими разлики в честотата на събитията между ламотрижин и плацебо. Въпреки че, броят на събитията, свързани със суицидни идеи и поведение е бил твърде малък (6/1073 [0,6%] при ламотрижин и 2/805 [0,3%] при плацебо), за да позволи дефинитивно сравнение между третираните групи.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕГИСТРИРАНО • 2009

съобщената относителна честота в този анализ на ламотрижин съвпада със съобщения клас-специфичен ефект за АЕЛ (вж. точка 4.4).

Изследване на ефекта на ламотрижин върху сърдечната проводимост
Ефектът на многократно прилагане на ламотрижин (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 ламотрижин върху QT интервала в сравнение с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Ламотрижин се резорбира бързо и изцяло в червата, като не се установява клинично значим метаболизъм при първо преминаване. Максимални плазмени концентрации се достигат приблизително 2,5 часа след перорално приложение на ламотрижин. 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.

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
Ламотрижин се метаболизира от ензимите УДФ-глюкуронил трансферази.

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

Елиминиране
Плазменият клирънс при здрави лица е приблизително 30 ml/min. Клирънсът на ламотрижин е предимно чрез метаболизиране с последващо елиминиране под формата на глюкуронид-конюгат с урината. По-малко от 10% от ламотрижин 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 ламотрижин 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 ламотрижин 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 ламотрижин е линейна до 450 mg – най-високата еднократна изпитвана доза.

Специални групи пациенти

Деца

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 2023-10-09

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 ламотрижин 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 перорални дози на kg телесно тегло като децата, по-големи от 2 години. Средното време на полуживот е 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 стойности 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 старческа възраст с епилепсия, които са включени в едни и същи изпитвания. При оценка на резултатите не се установяват клинично значими промени в клирънса на ламотрижин. 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 съответно са от 41 до 37 ml/min за двете възрастови групи. Проведени са и проучвания на фармакокинетиката на ламотрижин 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 ламотрижин. 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 ламотрижин 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 ламотрижин, налично в тялото, е било елиминирано по време на 4-часова хемодиализа. За тази група пациенти началните дози ламотрижин 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 ламотрижин. Медианата на привидния клирънс на ламотрижин 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 карциногенен потенциал.

При проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност върху 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 ламотрижин не е характеризиран над клиничната експозиция.

При плъхове е наблюдавано увеличение на феталната и постналталната смъртност при прилагане на ламотрижин през късния гестационен и ранния постнатален период. Тези ефекти са били наблюдавани при очакваната клинична експозиция.

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, приблизително два пъти по-високи от терапевтичните експозиции при хора, въз основа на телесната повърхност.

Опитите при животни не показват неблагоприятни ефекти на ламотрижин върху фертилитета. Ламотрижин 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.

Ламотрижин води до дозозависимо инхибиране на hERG каналчета при човешки ембрионални бъбречни клетки. IC50 е приблизително девет пъти над максималната терапевтична свободна концентрация. Ламотрижин 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 ламотрижин върху QT интервала (вж. точка 5.1).

Проучвания *in vitro* показват, че в терапевтично значими концентрации ламотрижин проявява антиаритмично действие от клас IB. 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 ламотрижин 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 ламотрижин 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

Магнезиев карбонат
Целулоза, микрокристална
Повидон
Жълт оцветител смес (лактоза монохидрат, жълт железен оксид)
Кросповидон
Магнезиев стеарат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •
2023-1000

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Опакован в блистер от PVC/Al фолио. Опаковката съдържа 30 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Епитрижин 50 mg – Рег. № 20050166
Епитрижин 100 mg – Рег. № 20050167

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

Дата на първо разрешаване: 29.03.2005 г.
Дата на последно подновяване: 07.06.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

17.10.2023

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •