

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

LAMICTAL

### 2. Количествен и качествен състав

Съдържат 2 mg или 5 mg lamotrigine.

### 3. Лекарствена форма

Диспергиращи се таблетки - могат да се разтварят във вода, да се дъвчат или приемат цели.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- Възрастни и деца над 12 години:

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

- Деца на възраст от 2 до 12 години:

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

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

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

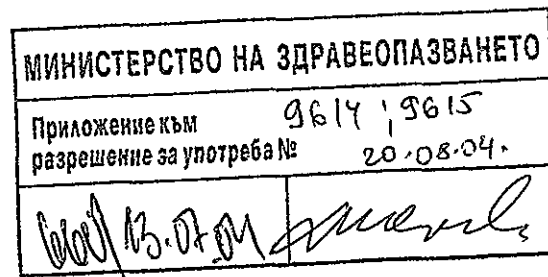
#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Диспергиращите се таблетки lamotrigine могат да се дъвчат, разтварят в малко вода (количество, достатъчно за да покрие таблетката) или поглъщат цели с малко вода.

Ако предписаната доза е по-ниска от съдържанието на една таблетка (напр. при деца (само с епилепсия) или пациенти с чернодробно увреждане), трябва да се приемат таблетки, съдържащи по-малки дози.

Освен с концентрация 2 mg и 5 mg, съществуват и таблетки Lamictal с концентрации 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg. Наличието на таблетки с различно съдържание на лекарственото вещество улеснява дозирането на продукта в зависимост от необходимата дневна доза, пресметната на база възраст и телесно тегло.

Lamictal диспергиращи се таблетки, съдържащи 2 mg или 5 mg от лекарственото вещество lamotrigine, се прилагат в детска възраст за въвеждане в терапията, за постепенно покачване на дневната доза до постигане на терапевтичен ефект или за поддържащо лечение при деца с тегло, непозволяващо прием на формите от 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg. Като поддържащо лечение при установен контрол върху заболяването се използват Lamictal



таблетки или диспергиращи се таблетки, съдържащи 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg lamotrigine.

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

При повторно започване на лечението с lamotrigine при пациенти, които по някаква причина са прекъснали приема му, трябва да се прецени необходимостта от постепенно повишаване на дозата до поддържащата доза, тъй като рискът от сериозен обрив е свързан с високи начални дози и превишаване на препоръчителната доза за повишаване на lamotrigine (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). 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 lamotrigine надвишава пет полу-живота (виж 5.2. Фармакокинетични свойства), обикновено поддържащата доза на лекарството трябва да се достигне според подходящата схема.

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

#### **Дозировка при монотерапия на епилепсия:**

##### Възрастни и деца над 12 години:

Началната доза на lamotrigine за монотерапия е 25 mg веднъж дневно за период от две седмици, последвано от 50 mg в един прием дневно за две седмици. След това дозата може да се повишава с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор към терапията. Обичайната доза за поддържане на контрол на състоянието е 100-200 mg на ден в един или два приема. При някои пациенти за постигане на описания ефект трябва да се приложи доза от 500 mg lamotrigine дневно.

**Таблица 1. Препоръки за повишаване на дозата при монотерапия на епилепсия при възрастни и деца над 12 години.**

1 и 2 седмици	3 и 4 седмици	Поддържаща доза
25 mg (в един прием)	50 mg (в един прием)	100 или 200 mg (в един или два приема) За постигане на поддържаща доза, дозата може да се повишава с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици.

Поради риска от поява на обрив, трябва да не се превишава предписаната начална доза и да се спазват препоръките за повишаване на дозата (вж. 4.4).

#### **Дозировка при добавяне към терапията при епилепсия:**

##### Възрастни и деца над 12 години:

По време на лечение с valproate, при наличие или липса на друг антиепилептичен продукт, началната доза за прием на lamotrigine е 25 mg през ден за период от две седмици, последвано от 25 mg в един прием дневно. След това дозата може да се повишава с 25-50 mg на една или две седмици, до постигане на оптимален отговор към лечението. Обичайната доза за поддържане на контрол върху състоянието е 100-200 mg дневно в един или два приема.

При прием на антиепилептични продукти, самостоятелно или едновременно с други АЕП (с изключение на valproate), които водят до активиране на различни ензими, началната доза lamotrigine е 50 mg веднъж дневно за период от две седмици, последвано с 100 mg дневно в два приема за две седмици.



След това дозата трябва да се повишава максимално до 100 mg на една или две седмици, до постигане оптимален отговор към терапията. Обичайната доза за поддържане на контрол върху състоянието е 200-400 mg дневно в два приема.

При някои пациенти за постигане на описания ефект трябва да се приложи lamotrigine в доза от 700 mg дневно.

При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine (вж. 4.5), се препоръчва повишаване на дозата на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.

**Таблица 2: Препоръки за повишаване на дозата при възрастни и деца над 12 години при комбинирана терапия на епилепсия.**

	1 и 2 седмица	3 и 4 седмица	Поддържаща доза
Valproate самостоятелно или в комбинация с други АЕП	12,5 mg (25 mg през ден)	25 mg (в един прием)	100-200 mg (в един или два приема). За постигане на поддържаща доза, може да се повишава с 25-50 mg на всеки 1-2 седмици
АЕП, активиращи ензими*, самостоятелно или в комбинация с други АЕП (с изключение на valproate)	50 mg (в един прием)	100 mg (в два приема)	200-400 mg (в два приема). За постигане на поддържаща доза, може да се повишава със 100 mg на всеки 1-2 седмици
* т.е. phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone и primidone			
Забележка: При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва повишаване дозата на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.			

Поради риска от развитие на обриви трябва да не се превишава предписаната начална доза и да се спазват препоръките за повишаване на дозата (вж. 4.4).

#### Дозировка при деца от 2 до 12 години:

При прием на valproate, самостоятелно или в комбинация с други АЕП, началната доза на lamotrigine е 0,15 mg/kg т. м. дневно, веднъж дневно, за период от две седмици, последвано от 0,3 mg/kg дневно, веднъж дневно, за две седмици. След това дозата може да се повишава максимално с 0,3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор от терапията. Обичайната дневна доза за поддържане на контрол на състоянието е 1-5 mg/kg в един или два приема, като не трябва да превишава 200 mg дневно.

При прием на АЕП, които водят до активиране на различни ензими, самостоятелно или в комбинация с други АЕП (с изключение на valproate), началната доза на lamotrigine е 0,6 mg/kg т. м. дневно в два приема за период от две седмици, последвано от 1,2 mg/kg дневно в два приема за две седмици. След това дозата може да се повишава максимално с 1,2 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор към терапията. Обичайната дневна доза за поддържане на контрол на състоянието е 5-15 mg/kg в два приема, като не трябва да превишава 400 mg.

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

При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine (вж. 4.5), се препоръчва повишаване на дозата на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.



**Таблица 3: Препоръки за повишаване на дозата при деца на възраст от 2 до 12 години (обща дневна доза в mg/kg т.м.) при комбинирана терапия на епилепсия.**

	1 и 2 седмица	3 и 4 седмица	Поддържаща доза
Valproate самостоятелно или в комбинация с други АЕП	0,15mg/kg** (в един прием)	0,3mg/kg (в един прием)	повишаване с 0,3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор от терапията, като за поддържане контрол на състоянието 1-5 mg/kg дневно (в един или два приема); дневната доза да не превишава 200 mg
АЕП, активиращи ензими*, самостоятелно или в комбинация с други АЕП (с изключение на valproate)	0,6mg/kg (в два приема)	1,2mg/kg (в два приема)	повишаване с 1,2 mg/kg на всеки 1-2 седмици, до постигане на оптимален отговор, след това за поддържане контрол на състоянието се прилага 5-15 mg/kg (в два приема), като дневната доза не трябва да превишава 400 mg
* т.е. phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone и primidone			
Забележка: При прием на АЕП, при които не е установено влиянието върху фармакокинетиката на lamotrigine, се препоръчва повишаване на дозата на lamotrigine, както при едновременен прием с valproate.			

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

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

Възможно е при пациенти на възраст от 2 до 6 години да бъде необходимо да се прилага поддържаща доза близка до препоръчаната горна граница за случая.

#### Дозировка при деца на възраст под 2 години:

Няма достатъчно информация за ефекта от приложение на lamotrigine на тази възраст.

#### **Общи препоръки за дозиране**

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

#### **ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОЗИРАНЕ НА LAMOTRIGINE ПРИ СПЕЦИАЛНИ ГРУПИ ПАЦИЕНТИ**

- **Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)**

Не се изисква промяна на дозата от препоръчаната схема. Фармакокинетиката на lamotrigine при тази възрастова група не се различава значимо от групата на останалите пациенти.



- **Чернодробно увреждане**

Началната, поддържащата и дозата при повишаване трябва да се редуцират приблизително с 50 % при среднотежко (Child-Pugh степен В) чернодробно увреждане и със 75 % при тежко (Child-Pugh степен С) чернодробно увреждане. Дозата при повишаване и поддържащата доза, трябва да се определят в зависимост от клиничния отговор (виж 5.2. Фармакокинетични свойства).

- **Бъбречно увреждане**

Lamotrigine трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност началните дози lamotrigine трябва да са според схемата за прием на АЕП на пациента; намалени поддържащи дози може да са ефективни при пациенти със значимо увреждане на бъбречната функция (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). За по-подробна фармакокинетична информация (виж 5.2. Фармакокинетични свойства).

### 4.3. Противопоказания

Lamictal е противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към lamotrigine или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт.

### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Съобщавани са били нежелани реакции от страна на кожата, като се проявяват през първите 8 седмици от началото на терапията с lamotrigine (Lamictal). Повечето от обривите са леко проявени и показват склонност към самоограничаване, обаче са описвани и тежко проявени обриви, изискващи болнично лечение и прекратяване приложението на lamotrigine.

Те могат да бъдат потенциално животозастрашаващи обриви като синдрома на Stevens Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (виж. 4.8).

При възрастни пациенти, на които е прилаган lamotrigine в препоръчаните дози, честотата на тежките кожни обриви е приблизително 1 случай на 500 лица с епилепсия. Приблизително половината от тези случаи са били докладвани като SJS (1:1000).

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

Първите прояви на обрив при деца могат да бъдат сгрешени с инфекция. През първите 8 седмици от лечението при прояви на фебрилитет и обрив при деца трябва да се има предвид възможността от развитие на нежелана лекарствена реакция.

Рискът за развитие на обриви зависи от:

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

При развитие на обрив при всички пациенти (възрастни и деца), е необходим преглед на пациента и незабавно спиране приложението на lamotrigine, освен ако със сигурност е установено, че обривът не е свързан с приема на лекарството. Препоръчително е лечението с Lamotrigine да не се започва отново при пациенти, които са го прекъснали поради обрив, свързан с предишно лечение с lamotrigine, освен ако потенциалните ползи надвишават възможния риск.

Обривите се описват и като част от синдром на свръхчувствителност, който включва различни системни прояви като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб (виж 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 втресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност като повишена температура и лимфаденопатия, могат да се проявят преди развитие на обрива. При установяване на описаните симптоми е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приложението на lamotrigine при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуказата. По тази причина при продължително лечение може да промени метаболизма на фолиевата киселина. Въпреки това, при продължително лечение с lamotrigine не се установяват значителни промени в хемоглобиновата концентрация, средния обем на еритроцитите и серумните или еритроцитни концентрации на фолиева киселина за период до една година. Не се установява промяна в концентрациите на фолат в еритроцитите за период до 5 години.

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

Lamictal не трябва да се прилага без консултация с лекар при пациенти, лекувани по настоящем с други продукти, съдържащи lamotrigine.

Както при други антиепилептични продукти, внезапното спиране на приложението на lamotrigine може да доведе до нова поява на гърчове. Дозата на lamotrigine трябва да бъде намалявана постепенно за период от 2 седмици, освен при развитие на описаните реакции на свръхчувствителност (напр. обриви), изискващи внезапно 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 втресъдова коагулация, в някои случаи с летален изход. Описвани са подобни случаи, свързани с приложението на lamotrigine.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Няма данни за клинично значими индукция или инхибиране на чернодробната оксидираща метаболитна ензимна система, причинени от lamotrigine. Lamotrigine може да индуцира своя собствен метаболизъм, като този ефект е умерено проявен и няма клинично значими последствия.

При проведено проучване с 12 жени доброволки, приложението на lamotrigine не води до промени в плазмените концентрации на ethinyloestradiol и levonorgestrel, след прием на перорални контрацептиви.

Както при всички лекарствени продукти за продължителна терапия, при установени промени в менструацията, при пациентки, приемащи перорални контрацептиви, е необходима консултация с лекуващия лекар.

При жени на лечение с lamotrigine има данни за намалени нива на lamotrigine след започване прием на перорални контрацептиви, както и данни за повишени нива на lamotrigine след спиране приема на перорални контрацептиви. Лекуващият лекар трябва да използва подходящ клиничен подход при пациентки, започващи или прекъсващи приема на перорални контрацептиви по време на лечението с lamotrigine.

Valproate се конкурира с lamotrigine за тази ензимна система, като забавя метаболизма и удължава времето за полуелеминиране от плазмата на lamotrigine приблизително два пъти.

При приложение на carbamazepine след прием на lamotrigine се описва развитие на симптоми от страна на централната нервна система, като замаяност, атаксия, двойно виждане, замъглено виждане и гадене. Тези прояви обикновено изчезват при намаляване



дозата на carbamazepine.

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

Антиепилептични продукти (като phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone и primidone), които активират чернодробната метаболитна ензимна система, ускоряват метаболизма на lamotrigine.

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

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

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

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Ефекти върху фертилитета:

От проведени репродуктивни изследвания при животни, не се установяват промени във фертилитета в резултат от приема на lamotrigine.

Няма данни за ефекта на lamotrigine върху фертилитета при човека.

##### Бременност:

Постмаркетингови данни от няколко проспективни регистри на бременността са документирали раждане при повече от 1000 жени на монотерапия с lamotrigine по време на първото тримесечие от бременността. Данните не показват повишен риск от развитие на големи вродени дефекти в сравнение с общата популация. Данните за употребата на lamotrigine в комбинация, като политерапия, не са достатъчни, за да се определи дали рискът от малформации, свързан с другите лекарства, се повлиява от съвместното им приложение с lamotrigine.

Както при повечето лекарствени продукти, lamotrigine трябва да се прилага по време на бременност, само ако възможните ползи надвишават възможния риск.

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

##### Кърмене:

Има ограничени данни за ефекта от приложение на lamotrigine при кърмене.

Установените стойности на лекарството в кърмата, обикновено са 40-60 % от серумните концентрации.

При малък брой деца след кърмене се установяват концентрации на lamotrigine, при които може да се прояви фармакологичен ефект.



Трябва да се преценят възможните ползи от кърменето спрямо възможните рискове от нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят при кърмачето.

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

В две изпитвания при доброволци е установено, че ефекта на lamotrigine върху фината зрителна двигателна координация, движенията на очите, равновесието и субективния седативен ефект не се различава в сравнение с плацебо. При клиничните изпитвания с lamotrigine се установяват нежелани реакции от неврологичен характер, като замаяност и двойно виждане. Поради тази причина, преди да започнат да шофират или да работят с машини, пациентите трябва да установят как им влияе лечението с lamotrigine.

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

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Възприета е следната класификация на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10), не чести (>1/1000, < 1/100), редки (>1/10000, < 1/1000), много редки (< 1/10 000).

##### Нежелани реакции от страна на кожата и подкожните тъкани

По време на клинични изпитвания, при които lamotrigine е прилаган като монотерапия:  
**Много чести:** Кожен обрив.

По време на клинично приложение на lamotrigine:  
**Много чести:** Кожен обрив.

**Редки:** Синдром на Stevens Johnson.

**Много редки:** Токсична епидермална некролиза.

При проведените двойнослепи add-on клинични изпитвания, се установяват обриви при 10% от пациентите на lamotrigine и при 5 % от пациентите на плацебо. Развитието на обриви при 2 % от пациентите води до прекратяване на лечението с lamotrigine. Обривът, в повечето случаи макулопапулозен, се развива през първите 8 седмици от лечението, като преминава след спиране приема на lamotrigine (вж. 4.4).

Рядко се описват сериозни животозастрашаващи обриви, включително синдром на Stevens Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (Lyell Syndrome). В повечето случаи тези реакции преминават след спиране на приема. Въпреки това, при някои пациенти се развиват необратими цикатрикси, също така има редки случаи на летален изход (вж. 4.4).

Рискът за развитие на обрив зависи от:

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

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

##### Нежелани реакции от страна на кръвната и лимфната система

**Много редки:** Промени в кръвната картина вкл. неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия, агранулоцитоза.

Промените в кръвната картина могат да бъдат или да не бъдат свързани със синдрома на свръхчувствителност (виж Нежелани реакции от страна на имунната система\*\*).





### Нежелани реакции от страна на имунната система

**Много редки:** Синдром на свръхчувствителност\*\* (включващ симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвната картина и функциите на черния дроб, дисеминирана вътресъдова коагулопатия и мултиорганна недостатъчност.

\*\*Обривите са били съобщавани и като част от синдром на свръхчувствителност, свързан с различни системни прояви като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицето и промени в кръвната картина и функциите на черния дроб. Проявите на този синдром са с различна клинична тежест, като рядко могат да доведат до дисеминирана вътресъдова коагулация и мултиорганна недостатъчност. Трябва да се има предвид, че ранните прояви на свръхчувствителност като повишена температура и лимфаденопатия може да са проявени преди развитие на обрива. При установяване на описаните симптоми и прояви е необходима незабавна оценка на състоянието на пациента и спиране приема на lamotrigine при липса на друга етиология за развитие на тези реакции.

### Психиатрични нарушения

**Чести:** Раздразнителност.

**Не чести:** Агресия.

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

### Нежелани реакции от страна на нервната система

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

**Много чести:** Главоболие.

**Чести:** Сънливост, безсъние, замаяност, тремор.

**Не чести:** Атаксия.

По време на клинично приложение на lamotrigine:

**Много чести:** Главоболие, замаяност.

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

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

Установено е, че приложението на lamotrigine може да влоши състоянието на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон. Има изолирани съобщения за поява на екстрапирамидни симптоми и хореоатетоза при пациенти без болестта на Паркинсон.

### Очни нарушения

**Много чести:** Двойно виждане, замъглено виждане.

**Редки:** Конюнктивит.

### Нежелани реакции от страна на храносмилателната система

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

**Чести:** Гадене.

По време на клинично приложение на lamotrigine:

**Чести:** Гастроинтестинални смущения (вкл. повръщане и диария).

### Нежелани реакции от страна на черния дроб и жлъчните пътища

**Много редки:** Повишени стойности на показателите на чернодробните функционални тестове, чернодробна дисфункция, чернодробна недостатъчност.



Чернодробната дисфункция обикновено се проявява във връзка с реакциите на свръхчувствителност, но в изолирани случаи е наблюдавана самостоятелно.

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

Много редки: Подобни на лупус реакции.

#### **Нежелани реакции от страна на целия организъм**

Чести: Уморяемост.

### **4.9. Предозиране**

#### **Симптоми и белези:**

Описва се случайно предозиране с дози 10 до 20 пъти по-високи от максималната терапевтична доза. В резултат на предозирането се установяват нистагъм, атаксия, промени в съзнанието и кома.

#### **Лечение:**

При предозиране, се препоръчва хоспитализиране и прилагане на подходящи мерки. При необходимост може да се приложи лаваж на стомаха.

### **5. Фармакологични данни**

АТС код: N03AX09

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

##### **Механизъм на действие:**

Резултатите от фармакологичните изследвания показват, че в зависимост от дозата lamotrigine води до блокиране на натриевите канали. В клетъчни култури от неврони, в зависимост от работния потенциал и волтажа, води до блокиране на продължителното кръжащо възбуждение, като по този начин инхибира патологичното освобождаване на глутамат (аминокиселина, която има ключова роля в генерирането на епилептичните гърчове), освен това инхибира предизвиканите от глутамат серии от акционни потенциали.

##### **Фармакодинамични ефекти:**

Проведени са изследвания за оценка на ефекта на лекарствата върху централната нервна система. При приложение на 240 mg lamotrigine на здрави доброволци, установените ефекти са подобни на тези за плацебо. От друга страна след приложение на 1000 mg phenytoin или 10 mg diazepam 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 една доза от 600 mg carbamazepine се установяват повишаване на сърдечната честота и значителни промени на фината зрителна двигателна координация, движенията на очите и равновесието. От друга страна след приложение на lamotrigine в дози от 150 mg и 300 mg установените ефекти са подобни на тези при прием на плацебо.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

##### **Резорбция:**

Lamotrigine се резорбира бързо и изцяло в гастроинтестиналния тракт, като не се установява клинично значим first pass метаболизъм. Върхови плазмени концентрации се достигат приблизително 2,5 часа след перорално приложение. След прием на храна времето



за достигане на тези концентрации леко се удължава, но степента на резорбция не се променя. При графично изобразяване фармакокинетиката на продукта представлява права линия. Това се установява при приложение на дози до 450 mg, като по-високи дози не са изследвани. Максималните равновесни (steady state) концентрации са различни при отделните пациенти, като при всеки 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.

Лекарството притежава обем на разпределение между 0,92 и 1,22 l/kg.

#### **Метаболизиране:**

Lamotrigine се метаболизира от ензима УДФ-глюкуронил трансфераза.

В много малка степен в зависимост от дозата lamotrigine може да индуцира собствения си метаболизъм. Няма доказателства за влиянието на lamotrigine върху фармакокинетиката на други антиепилептични продукти. Не се очакват взаимодействия между lamotrigine и лекарствените продукти, които се метаболизират от цитохром P<sub>450</sub> ензимите.

#### **Елиминирање:**

Средните равновесни (steady state) стойности на клирънс, при здрави възрастни лица са  $39 \pm 14$  ml/min. Клирънсът на lamotrigine е предимно чрез метаболизиране с последващо елиминирање под формата на глюкуронид-конюгат с урината. По-малко от 10 % от lamotrigine се екскретират непроменени с урината. Само около 2 % се екскретират с фецеса. Клирънсът и времето за полуелиминирање в плазмата не са зависими от приетата доза. Средното време на полуелиминирање при здрави възрастни е от 24 до 35 часа. При изследване на пациенти с синдрома на Gilbert се установява понижение на клирънса с 32 %, в сравнение с контролата, независимо от това, тези стойности са в рамките на общата популация.

Времето на полуелиминирање на lamotrigine в плазмата се променя значително при едновременно приложение с други лекарства.

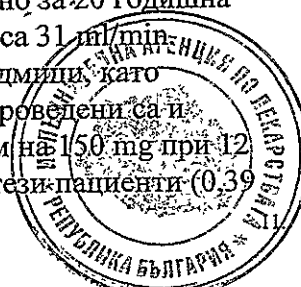
При едновременно приложение с лекарства, които активират ензимни системи, като carbamazepine и phenytoin, средното време на полуелиминирање на lamotrigine в плазмата се редуцира приблизително до 14 часа, също така, при съвместно приложение с valproate, се удължава приблизително до 70 часа (виж. 4.2).

#### **Елиминирање при 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 полуелиминирање на lamotrigine в плазмата при деца е по-кратко от това при възрастни. При приложение с лекарства, индуциращи ензимни системи, като carbamazepine и phenytoin, се редуцира до приблизително 7 часа и също така се удължава до 45-50 часа, при едновременно приложение с valproate (виж 4.2).

#### **Елиминирање при пациенти в напреднала възраст:**

Проведен е сравнителен фармакокинетичен анализ на популационно ниво при млади пациенти и при пациенти в напреднала възраст с епилепсия. При оценка на резултатите не се установяват клинично значими промени в клирънса на lamotrigine. При прием на единична доза се установяват с 12 % по-ниски стойности на 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 върастови групи. Проведени са и изследвания на фармакокинетиката на lamotrigine след еднократен прием на 150 mg при 12 здрави лица в напреднала възраст. Средните стойности на клирънс при тези пациенти (0,39



ml/min/kg) са в рамките на стойностите (0,31 до 0,65 ml/min/kg), установени след проведени 9 клинични изследвания при възрастни, след приложение на единични дози от 30 до 450 mg.

#### **Елиминирани при пациенти с бъбречно увреждане:**

Дванадесет доброволци с хронична бъбречна недостатъчност и шест пациенти на хемодиализа са приели еднократна доза от 100 mg lamotrigine. Установено е средно CL/F 0.42 mL/min/kg (хронична бъбречна недостатъчност), 0.33 mL/min/kg (между хемодиализите) и 1.57 mL/min/kg (по време на хемодиализата), в сравнение с 0.58 mL/min/kg при здрави доброволци. Средните времена на полуелиминирани на lamotrigine в плазмата са били 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 lamotrigine, налично в тялото, е било елиминирано по време на 4-часова хемодиализа. За тази група пациенти началните дози lamotrigine трябва да се определят според схемата за прием на АЕП на пациента; намалените поддържащи дози могат да бъдат ефикасни при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция.

#### **Елиминирани при пациенти с чернодробно увреждане:**

При 24 лица с различна степен на чернодробно увреждане и 12 здрави контроли е проведено фармакокинетично изпитване с приложение на еднократна доза lamotrigine. Средният клирънс на lamotrigine е бил 0.31, 0.24 или 0.10 mL/min/kg при пациентите с чернодробно увреждане степен А, В, или С (Child – Pugh класификация) съответно, сравнен с 0.34 mL/min/kg при здравите контроли. Началната доза, дозата при повишаване и поддържащата доза трябва да се редуцират приблизително с 50 % при умерено тежко (Child-Pugh степен В) чернодробно увреждане и със 75 % при тежко (Child-Pugh степен С) чернодробно увреждане. Дозата при повишаване и поддържащата доза, трябва да се определят в зависимост от клиничния отговор.

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

#### **Тератогенност:**

При проведените изследвания за токсични ефекти върху репродуктивността при животни, след прием на lamotrigine в дози, които многократно надвишават терапевтичните при човека, не се установяват тератогенни ефекти. Въпреки това, тъй като lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата, налице е теоритичен риск за развитие на фетални малформации, в случай че по време на бременността майката е лекувана с фолатен инхибитор.

#### **Мутагенност:**

Резултатите от много изследвания за наличие на мутагенен ефект показват, че lamotrigine не носи риск за генома при човека.

#### **Канцерогенност:**

В проведени изследвания на lamotrigine за дълъг период от време, при плъхове и мишки, не се установява канцерогенен ефект.



## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Наименование на помощното вещество	Количество в mg/tablet	
	2 mg	5 mg
Calcium carbonate	28,8	72,0
Low substituted hydroxypropyl cellulose	4,0	10,0
Aluminium magnesium silicate	2,0	5,0
Sodium starch glycollate	1,2	3,0
Povidone K30	1,0	2,5
Saccharin sodium	0,4	1,0
Blackcurrant flavour	0,4	1,0
Magnesium stearate	0,4	1,0

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

### 6.3. Срок на годност

На Lamictal dispersible tablets 5mg: 3 години.

На Lamictal dispersible tablets 2mg: 2 години.

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °C.

Да се съхранява на защитено от влага място. Да се пази от пряка слънчева светлина.

### 6.5. Данни за опаковката

Вторична опаковка:

Картонена кутия.

Първична опаковка на таблетките от 5 mg:

Блистери от PVC/алуминиево фолио.

Първична опаковка на таблетките от 2 mg:

Бутилка (HDPE)

Количество в 1 опаковка:

30 таблетки.

### 6.6. Препоръки при употреба

Няма установени.

## 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.

Greenford road, Greenford,

Middlesex UB6 0NN, UK

## 8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

Lamictal tabl. disp. 2 mg - № 2003 0755

Lamictal tabl. disp. 5 mg - № 970 0508

## 9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Lamictal tabl. disp. 5 mg - 17.10.1997 г.

Lamictal tabl. disp. 2 mg - 18.12.2003 г.

## 10. Дата на (частична) актуализация на текста

