

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА EPITRIGINE

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ EPITRIGINE

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка: Lamotrigine 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg

Лекарствено вещество в една диспергираща се таблетка: Lamotrigine 2 mg и 5 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Диспергиращи се таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Епилепсия

Възрастни:

- За комбинирано лечение или монотерапия на епилепсия, при фокални или генерализирани гърчове, вкл. тонично-клонични;
- Гърчове, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Деца от 2-12 години:

- За комбинирано лечение на епилепсия, при фокални или генерализирани гърчове, вкл. тонично-клонични;
- Гърчове, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Продуктът не се препоръчва за начална монотерапия при новодиагностицирани пациенти в детската възраст.

След постигане на контрол върху заболяването при комбинирана терапия приемът на съпътстващи антиепилептични продукти може да се прекрати, като се продължи с монотерапия с Epirigine.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Продуктът се прилага перорално.

Epirigine таблетки се приемат несдъвкани с малко вода.

Epirigine диспергиращи се таблетки се дъвчат, но могат да се разтварят във вода или да се погълтат цели с вода.

За определяне на терапевтичната доза при деца трябва да се следи телесното тегло и дозата съответно да се променя.

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

При прекъсване на комбинирано лечение с други антиепилептици с цел установяване на монотерапия с Epirigine или прибавяне на такива към терапията с продукта трябва да се отчита факта, че е възможно повлияването на неговата фармакокинетика.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-20570-11-20575 разрешение за употреба № 29.03.02	
669/22.02.05	<i>Mouk</i>



Епилепсия

Възрастни и деца над 12 години:

Монотерапия:

Начална доза - 25 mg веднъж дневно за период от 2 седмици, последвана от 50 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици. След това дозата може да се повишава с 50-100 mg на всяка 1-2 седмици до достигане на оптимален клиничен отговор. Поддържащата доза е обикновено 100-200 mg дневно, в един или два приема. Някои пациенти изискват доза от 500 mg.

Препоръчвано увеличение на дозата за възрастни пациенти и деца над 12 години

<i>1 и 2 седмица</i>	<i>3 и 4 седмица</i>	<i>Поддържаща доза</i>
25 mg веднъж дневно	50 mg веднъж дневно	100-200 mg в един или два приема; дозата може да се увеличава с 50-100 mg всеки 1-2 седмици

Допълнителна терапия

При пациенти, приемащи ензимно-индуциращи антиепилептични продукти с или без други антиепилептични продукти (с изключение на valproate).

Начална доза 50 mg дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 100 mg, разделени на два приема в продължение на 2 седмици. След това дозата се повишава с максимум 100 mg всяка 1-2 седмици до получаване на оптимален отговор. Поддържаща доза – 200-400 mg дневно, по възможност разделена на два приема.

Препоръчвано увеличение на дозата на Epirigine за възрастни и деца над 12 години при допълнителна терапия

	<i>1 и 2 седмица</i>	<i>3 и 4 седмица</i>	<i>Поддържаща доза</i>
Valproate с или без други антиепилептици	12,5 mg (25 mg всеки втори ден)	25 mg веднъж дневно	100-200 mg веднъж дневно или на два приема Дозата може да се повишава с 25-50 mg всеки 1-2 седмици
Ензимо-индуциращи антиепилептици* с или без други антиепилептици	50 mg веднъж дневно	100 mg в два приема	200-400 mg веднъж дневно или на два приема Дозата може да се повишава със 100 mg всеки 1-2 седмици

*phenitoin, carbamazepine, phenobarbital или primidone

Забележка: При пациенти, приемащи антиепилептични продукти, които взаимодействат с Epirigine са неизвестни, повишението на дозата е както при пациенти, приемащи valproate.



Началната доза и повишението на дозата не трябва да се надвишават поради риск от обрив.

Деца 2-12 години

При пациенти, приемащи valproate с или без други антиепилептици, началната доза на Epirigine трябва да бъде 0,15 mg/kg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, след това 0,3 mg/kg веднъж дневно в продължение на следващите 2 седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 0,3 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален клиничен отговор.

Обичайната поддържаща доза е 1-5 mg/kg дневно в един или два приема, като максималната доза не трябва да надвишава 200 mg/дневно.

При пациенти, лекувани с ензимно-индуциращи антиепилептични продукти с или без други антиепилептични продукти (с изключение на valproate) началната доза на Epirigine е 0,6 mg/kg дневно в два приема на продължение на 2 седмици, последвани от 1,2 mg/kg в два приема в продължение на следващите две седмици. След това дозата може да се увеличава максимално с 1,2 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален клиничен отговор. Обичайната поддържаща доза е 5-15 mg/kg дневно в два приема; максимална доза 400 mg дневно.

Препоръчвана доза при деца 2-12 години (обща дневна доза в mg/kg) при комбинирана терапия

	1 и 2 седмица	3 и 4 седмица	Поддържаща доза
Valproate с или без антиепилептици	0,15 mg/kg** веднъж дневно	0,3 mg/kg веднъж дневно	Максимално повишение с 0,3 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален отговор на терапията като за подържане контрол над състоянието 1-5 mg/kg (веднъж или два пъти дневно) до максимум 200 mg дневно.
Ензимо-индуциращи антиепилептици * с или без други антиепилептици	0,6 mg/kg в два приема	1,2 mg/kg в два приема	Максимално повишение с 1,2 mg/kg всяка или през седмица до достигане на оптимален отговор на терапията, като за подържане на контрол на състоянието 5-15 mg/kg (в два приема) до максимум 400 mg дневно

* phenitoin, carbamazepine, phenobarbital или primidone

**Ако изчислената доза е 1-2 mg дневно, 2 mg Epirigine трябва да се прилагат през ден в първите две седмици. Ако изчислената доза е по-ниска от 1 mg Epirigine не трябва да се прилага.

Началната доза и повишението на дозата не трябва да се надвишават поради риск от обрив.



Вероятно е децата на възраст 2-6 години да изискват доза в горната граница на препоръчаната.

Деца под 2 години

Няма достатъчно информация за приложението на продукта при деца под 2 години.

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Дозата е същата като при пациенти над 12 години. Фармакокинетиката при тези пациенти не се различава от тази при останалите.

Чернодробни увреждания

Началната доза, повишението и максималната доза трябва да се редуцират до 50% при пациенти със средна (Child-Pugh степен B) и 75% при пациенти с тежка (Child-Pugh степен C) чернодробна недостатъчност. Повишението и поддържането на дозата трябва да се съобрази с клиничния отговор.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към Epirigine или към помощните вещества в продукта.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

В първите 8 седмици на лечението с Epirigine са наблюдавани кожни обриви. В голяма степен те са леки, но въпреки това могат да се срещнат сериозни и дори застрашаващи живота кожни реакции като синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некролиза. Честотата на сериозните кожни обриви е около 1/1000. Рискът при деца е по-висок от този при възрастни. Данни от клинични изпитвания показват, че честотата на кожните прояви, довела до хоспитализация при деца е 1/300 до 1/100.

При децата първоначалната поява на обрива може да се сбърка с инфекция. При поява на обрив и повишена температура по време на първата седмица от лечението при деца, винаги трябва да се има предвид нежелана реакция. Рискът от обрив се повишава с превишаване на препоръчаната начална и поддържаща дози, както и едновременно лечение с valproate.

Всички пациенти, които развият обрив трябва да прекратят лечението с продукта докато не се установи липса на връзка с него.

Пациентът трябва да потърси лекарска помощ ако кожната реакция или подобни симптоми са свързани със свръхчувствителност.

Обривът се съобщава като част от реакциите на свръхчувствителност като треска, лимфаденопатия, оток на лицето или промени в кръвната картина и чернодробните показатели. Симптомите варират по тежест и могат рядко да доведат до дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC синдром) и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че свръхчувствителността може да се прояви и без обрив, а само с треска и лимфаденопатия.

Както и при други антиепилептични продукти, внезапното прекратяване на лечението може да провокира rebound синдром - гърчове. Затова дозата трябва да се намалява постепенно в продължение на 2 седмици, освен при наточено спиране на лечението (напр. Реакции на свръхчувствителност-обрив). Еднократно приложение на дозата при пациенти с тежко увреждане на бъбреците функция показва плазмена концентрация, подобна на нормалната.



очаква натрупване на метаболита глюкурон, което налага повишено внимание. При пациенти с увредена чернодробна функция е необходима редукция на дозата.

Epirigine е слаб инхибитор на дихидрофолат-редуктазата. Въпреки това, продължителното лечение с продукта не предизвиква сигнификантни промени в концентрацията на хемоглобина, концентрацията на фолат в еритроцитите в продължение на 1 година или в продължение на 5 години.

В литературата се съобщават тежки гърчове, вкл. епилептичен статус, които водят до рабдомиолиза, мултиорганна недостатъчност и дисеминирана вътресъдова коагулация, понякога фатални. Такова случаи могат да се срещнат и при лечение с Epirigine.

Когато се прекъсва лечението с други антиепилептици поради преминаване на монотерапия с Epirigine или се прилагат други антиепилептици като допълнение към Epirigine, е възможно да се наблюдават фармакокинетични взаимодействия.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Epirigine не индуцира и не потиска чернодробната ензимна система. Продуктът може да индуцира свой собствен метаболизъм, но ефектът е слаб и е възможно да не се прояви.

In vitro изследвания показват, че Epirigine не се конкурира с другите антиепилептици за плазмените протеини.

Антиепилептични продукти, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими като phenytoin, carbamazepine, phenobarbital и primidone, повишават метаболизма на Epirigine и понижават плазмената му концентрация.

Valproate, който се конкурира с Epirigine за чернодробните метаболизиращи ензими, намалява метаболизма на продукта и повишава двойно полуживота му.

В изследване на 12 доброволци жени Epirigine не повлиява плазмените концентрации на ethinylestradiol и levonorgestrel след прием на перорални контрацептиви. Въпреки всичко, както и при друга хронична терапия у пациенти на перорални контрацептиви, всички промени в менструалния цикъл трябва да се съобщят на лекуващия лекар.

Докладвани са и реакции от страна на ЦНС като обърканост, атаксия, диплопия, замъглено виждане и гадене у пациенти, приемащи carbamazepine в комбинация с Epirigine. Тези реакции отзвучават при намаляване дозата на carbamazepine.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Няма достатъчен опит за приложението на продукта у бременни жени.

Epirigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата. Съществува теоретичен риск за малформация на фетуса когато майката е лекувана с фолатен инхибитор по време на бременността.

Epirigine не трябва да се прилага по време на бременност без строга преценка полза/риск.

Съществува ограничена информация за употребата на продукта по време на кърмене. Той преминава в майчиното мляко в концентрация 40-60% от серумната. В малък брой новородени серумната концентрация достига нива, при които може да настъпят фармакологични ефекти. Това налага строга преценка на ползата от кърменето и рискът от нежелани реакции при лечение.



4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

По време на лечението с Epirigine (специално при уточняване на дозата или комбинирана терапия) може да се наруши скоростта на реакциите. Това трябва да се има предвид когато се извършват дейности с повишена концентрация.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

- *Реакции от страна на кръвна и лимфна системи*

Много редки (<1/10000) – нарушения в кръвната картина, вкл. неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия и агранулоцитоза; не е установено дали тези реакции са свързани със синдром на свръхчувствителност;

- *Реакции от страна на имунната система*

Много редки – синдром на свръхчувствителност (треска, лемфаденопатия, едем на лицето, нарушения в кръвната картина и чернодробните показатели, дисеминирана втресъдова коагулация и многоорганна недостатъчност;

- *Реакции от страна психиката*

Много чести (>1/100) – възбудимост;

Нечести (>1/1000) – агресивност;

Много редки – тикове, халюцинации, обърканост;

- *Реакции от страна на нервната система*

Много чести (>1/100) – главоболие;

Чести – умора, сънливост, замаяност, тремор;

Редки (<1/10000) – атаксия;

Клиничен опит

Много чести – главоболие, замаяност;

Чести – нистагъм, тремор, атаксия, сънливост, безсъние;

Редки – ажитираност, неустойчивост, нарушения на движенията, обостряне на съществуващ синдром на Паркинсон, екстрапирамидни реакции, хореоатетоза, повишение честотата на пристъпите;

- *Реакции от страна на очния анализатор*

Много чести – диплопия, замъглено виждане;

Редки – конюнктивит.

- *Реакции от страна на гастроинтестиналния тракт*

Чести – гадене;

Клиничен опит

Чести – повръщане, диария;

- *Реакции от страна на жлъчно-чернодробната система*

Много редки – повишено нива на чернодробните ензими, чернодробна дисфункция, чернодробна недостатъчност; тези реакции в повечето случаи са във връзка със свръхчувствителност, но изолирани случаи могат да настъпят и без тази връзка.

- *Реакции от страна на кожата*

Много чести – кожен обрив;

Клиничен опит

Много чести – кожен обрив;

Редки – синдром на Stevens-Johnson;



Много редки – токсична епидермална некролиза;

В двойно-сляпо клинично проучване, кожни обриви са настъпили в до 10% от пациентите, приемащи Epritrigine и в 5% от пациентите с плацебо. Кожният обрив води до прекратяване на терапията в 2% от пациентите. Обривът, обикновено макулопапулозен, настъпва 8 седмици от началото на терапията и отзвучава след прекратяването ѝ.

Много рядко се докладват животозастрашаващи състояния – синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза – синдром на Lyell. Описани са редки случаи на смърт.

• *Мускуло-скелетна система*

Много редки – лупусо-подобни реакции.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Симптоми

Съобщават се приеми на дози, 10-20 пъти надвишаващи максималната терапевтична доза. Предозирането се проявява с нистагъм, атаксия, нарушено съзнание и кома.

Лечение

Болният трябва да се хоспитализира и да се осигури симптоматично лечение. Ако е необходимо се прилага стомашен лаваж.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код N03A X09

Lamotrigine е фенилтриазин без химическа връзка с традиционните антиепилептици.

Според фармакологични проучвания, Lamotrigine е блокер на волтажните натриеви канали. Той блокира волтажно-зависимите задържащи репетитивни импулси в невроните, потиска патологичното отделяне на глутамат (аминокиселина, която играе основна роля в генерирането на епилептичните гърчове) и глутамат-предизвиканото разрушаване на акционните потенциали.

В изследвания за централно-нервните ефекти на продукта, резултатите от доза 240 mg Lamotrigine, приложени на здрави доброволци, не се различават от плацебо, докато 1000 mg phenitoin и 10 mg diazepam сигнификантно увреждат фината визуална моторна координация и очните движения, нарушават равновесието и водят до седативни ефекти.

В друго изследване, единична орална доза от 600 mg carbamazepine сигнификантно уврежда фината визуална моторна координация и очните движения, нарушава равновесието и сърдечната честота, докато резултатите от Lamotrigine в дози от 150 mg и 300 mg не се различава от плацебо.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Абсорбция

Lamotrigine се резорбира бързо и пълно без сигнификантен first-pass ефект. Пиковата плазмена концентрация настъпва средно 2,5 h след перорален прием. Времето до



максималната концентрация леко се забавя след хранене, но резорбцията не се повлиява. Фармакокинетиката е линейна до 450 mg, най-високата орална доза, която е изследвана. Съществува интер-индивидуална вариация в равновесна (steady-state) концентрация, но в индивидуалната концентрация вариациите са много слаби.

Дистрибуция

Свързването с плазмените протеини е около 55%. Изместването от плазмените протеини не е вероятно да причини токсичност. Обемът на дистрибуция е 0,92 до 1,22 l/kg.

Метаболизъм

Главният метаболит е N-глюкоронид, който съставлява 65% от дадената доза и се отделя от урината.

Ензимната система, която метаболизира Lamotrigine до неговите главни метаболити, принадлежи към UDP глюкорунил трансферазата (УДФ). До умерено ниво продуктът индуцира свой собствен метаболизъм, който води до 25% намаляване на полуживота в условията на равновесна концентрация в дози от 150 mg два пъти дневно.

Елиминация

Средният клирънс при steady state е 38 (± 14) ml/min. Lamotrigine се екскретира главно през урината във вид на метаболити. По-малко от 10% се излъчва непроменен през урината. Само 2% се открива във фецеса. При здрави хора полуживотът му е 24-30 часа. В изследване с малък брой болни от синдром на Gilbert средният клирънс е намален с 32%.

Полуживотът на продукта се влияе силно от приема на други антиепилептици. Когато се приемат едновременно ензимно-индуциращи продукти като carbamazepine и phenitoin, полуживотът на продукта се редуцира до около 14 часа, докато при прием на ензимно-инхибиращи продукти като valproate, полуживотът се повишава до 70 часа.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетичният анализ показва, че при млади пациенти и такива в напреднала възраст не се наблюдават клинично значими разлики. След единична перорална доза клирънсът намалява с 12% от 35 ml/min при 20 годишни до 31 ml/min при 70 годишни. Намалението след 48 седмично лечение е 10% (от 41 до 37 ml/min) между млади и пациенти в напреднала възраст. Фармакокинетиката на Lamotrigine е изследвана при 12 здрави доброволци след единична доза от 150 mg. Клирънсът при възрастни (0,39 ml/min/kg) лежи между стойностите 0,31 до 0,65 mg/ml/kg в 9 изследвания при възрастни пациенти след единични дози от 30 до 450 mg.

Деца

Клирънсът, съобразен с телесното тегло, е по-висок при деца на възраст 1 до 7 години и по-нисък от този при възрастни, с най-високи стойности при деца под 5 години. Полуживотът на Lamotrigine е по-кратък при деца, отколкото при възрастни със 7



часа, когато е приет с ензимно-индуциращи продукти като carbamazepine и phenitoin и със стойност от 45-50 часа, когато е приет с valproate.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Няма информация за фармакокинетиката на пациенти с бъбречна недостатъчност. Резултати от изследване с еднократна доза показват, че тя не се повлиява, но плазмената концентрация на главния метаболит се увеличава почти осем пъти поради редуцираната бъбречна функция.

Пациенти с увредена чернодробна функция

Изследване с единична доза Lamotrigine е проведено при 24 пациента с различно степенно увреждане на чернодробната функция и 12 здрави доброволци за контрол. Средният клирънс на продукта е 0,31, 0,24, 0,10 ml/min/kg у пациенти със степен А, В и С (класификация на Child-Pugh) на чернодробна недостатъчност, сравнено с 0,34 ml/min/kg при контролната група. При пациенти със степен В и С трябва да се прилагат редуцирани дози.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Няма данни за мутагенност при проведени тестове. Продължителни изследвания у плъхове и мишки не показват канцерогенност. Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат-редуктазата. Съществува теоретичен риск за малформации на плода при майки, лекувани с фолатни инхибитори по време на бременността.

Въпреки това, изследвания на репродукцията у животни не показват тератогенност дори когато се прилагат дози, надвишаващи човешките терапевтични дози.

Според изследвания при опитни животни Lamotrigine не повлиява фертилността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Epirigine таблетки

Magnesium carbonate heavy

Cellulose, microcrystalline

Povidone

Pigment blend yellow PB-22867

Lactose monohydrate

Iron oxide yellow

Crospovidone/Polyplasdone XL 10

Cellulose microcrystalline

Magnesium stearate

Epirigine диспергиращи се таблетки

Magnesium carbonate heavy

Cellulose, microcrystalline

Povidone

Hydroxypropyl cellulose

Saccharine sodium

Crospovidone

Purified water

Guar Gum



Blackcurrant flavour
Magnesium stearate

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години от датата на производство

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Epritrigine таблетки 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg по 10 в блистер от PVC/AL фолио, 3 блистера в кутия

Epritrigine диспергиращи се таблетки 2 mg и 5 mg по 10 в блистер от PVC/PVDC/AL фолио, по 3 блистера в кутия

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Няма.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Актавис” АД

бул. “Княгиня Мария Луиза” № 2

София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 от ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2005 г.

