

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gerolamic 25 mg диспергиращи се таблетки
 Gerolamic 50 mg диспергиращи се таблетки
 Gerolamic 100 mg диспергиращи се таблетки
 Gerolamic 200 mg диспергиращи се таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 12295 / 12298 разрешение за употреба № 02.02.2006	
687/13-92.05	<i>Миц</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа съответно 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg lamotrigine.

За помощни вещества Вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки.

Gerolamic 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg диспергиращи се таблетки: бели до тъмно бели, кръгли, плоски, с надпис '25', '50', '100' и '200' респективно – от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Терапевтични индикации

Епилепсия

Възрастни: Монотерапия или допълваща терапия при прости парциални пристъпи, комплексни парциални пристъпи, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци, първично генерализирани тонично-клонични припадъци.

Деца: Добавъчна терапия при прости парциални пристъпи, комплексни парциални пристъпи, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци, първично генерализирани тонично-клонични припадъци. Gerolamic също е показан за лечение на пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut. Монотерапия при деца с новодиагностицирана епилепсия не се препоръчва.

При постигане на добър контрол върху пристъпите от прилагането на Gerolamic като допълваща терапия, то е възможно отнемането на другото антиепилептично лекарство и продължаване на лечението като монотерапия с Gerolamic.

Биполярно афективно разстройство

Възрастни (на и над 18 години)

Gerolamic е показан за предпазване от епизоди на промяна на настроението при пациенти с биполярно афективно разстройство Той предпазва от промяна на настроението, главно чрез предотвратяване на депресивните епизоди.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Епилепсия:

Дозировка при монотерапия

Възрастни и деца над 12 години: Първоначалната доза Gerolamic при монотерапия е 25 мг еднократно дневно за две седмици, последвана от 50 мг еднократно дневно за две седмици. По-нататък дозата трябва да нараства максимум с 50-100 мг на всеки 1-2 седмици, до получаване на оптимален отговор. Стандартната поддържаща доза, от която се получава оптимален отговор е 100-200 мг/дневно, приета еднократно или на две отделни дози. Някои пациенти изискват 500 мг/дневно Gerolamic за проява на търсения ефект.

Табл. 1. Препоръчително покачване на дозата на Gerolamic за възрастни и деца над 12 години при монотерапия.

Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Стандартна поддържаща доза
25 мг (еднократно дневно)	50 мг (еднократно дневно)	100-200 мг (еднократно или на два приема дневно) До достигане на поддържаща доза, на всеки 1-2 седмици дозата се увеличава с 50-100 мг

Поради риск от поява на обриви, началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да се превишава (Вж. 4. 4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Дозировка при употреба като добавъчна терапия

Възрастни и деца над 12 години: При пациенти, приемащи валпроат с/без някакво друго противоепилептично лекарство (ПЕС), началната доза Gerolamic е 25 мг *през ден* за първите две седмици, последвано от 25 мг дневно за следващите две седмици. По-нататък дозата трябва да се покачва с максимум 25-50 мг на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Средната дневна поддържаща доза, необходима за постигане на оптимален клиничен отговор е 100-200 мг, приета наведнъж или разделена на два приема.

При пациенти, които приемат ПЕС – ензимни индуктори с/без други ПЕС (освен валпроат), началната доза на Gerolamic е 50 мг еднократно дневно за две седмици, последвана от 100 мг, разделени на два приема за две седмици. По-нататък дозировката трябва да се покачва с максимум 100 мг на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Средната дневна поддържаща доза, необходима за постигане на оптимален клиничен отговор е 200-400 мг, приета наведнъж или разделена на два приема. Някои пациенти се нуждаят от прием на 700 мг дневно за постигане на търсеният ефект.

Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с lamotrigine (Вж. 4.5.), увеличаването на дозата трябва да се



извършва по правилата, описани по-горе за лечение с валпроат; като дозата трябва да се увеличава до постигане на оптимален клиничен отговор.

Табл. 2. Препоръчителна схема за покачване дозировката на Gerolamic за възрастни и деца над 12 години при комбинирана терапия.

Комбинирана терапия	Седмици 1 +2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Валпроат с/без други ПЕС	12.5 мг (приемане на 25 мг през ден)	25 мг (еднократен дневен прием)	100-200 мг (еднократно дневно или на два приема) До достигане на поддържаща доза, увеличаване с 25-50 мг на всеки 1-2 седмици
ПЕС – ензимни индуктори* с/без други ПЕС (без валпроат) * phenytoin, carbamazepine, phenobarbital и primidone	50 мг (еднократен дневен прием)	100 мг (на два дневни приема)	200-400 мг (на два дневни приема) До достигане на поддържаща доза, увеличаване със 100 мг на всеки 1-2 седмици

Заб. Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с lamotrigine, увеличаването на дозата трябва да се извършва по правилата, описани по-горе за лечение с валпроат; като дозата трябва да се увеличава до постигане на оптимален клиничен отговор.

Поради риск от поява на обриви, началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да се превишава (Вж. 4. 4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Деца между 2 и 12 години: Пациенти, които са на лечение с валпроат с/без други ПЕС, началната доза Gerolamic е 0.15 мг/кг телесно тегло/ еднократно дневно за две седмици, последвано от покачване на 0.3 мг/кг телесно тегло/ еднократно дневно за две седмици. По-нататък дозировката трябва да се увеличава с максимум 0.3 мг/кг телесно тегло/еднократно дневно на всеки една-две седмици, до постигане на оптимален клиничен отговор. Средната поддържаща доза, необходима за постигане на оптимален отговор е 1-5 мг/кг/дневно - еднократно или разделена на два приема; максималната доза не трябва да надвишава 200 мг/дневно.

При пациенти, които приемат ПЕС – ензимни индуктори с/без други ПЕС (освен валпроат), началната доза на Gerolamic е 0.6 мг/кг телесно тегло, разделена на два приема за две седмици, последвана от 1.2 мг/кг/дневно, разделени на два приема за две седмици. По-нататък дозировката трябва да се покачва с максимум 1.2 мг/кг/дневно на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален клиничен отговор. Средната дневна поддържаща доза, необходима за постигане на оптимален клиничес отговор



е 5-15 мг/кг/дневно, приета наведнъж или разделена на два приема. Максималната доза не трябва да надвишава 400 мг/дневно.

Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с lamotrigine (Вж. 4.5.), увеличаването на дозата трябва да се извършва по правилата, описани по-горе за лечение с валпроат; като дозата трябва да се увеличава до постигане на оптимален клиничен отговор.

Табл. 3. Препоръчителна схема за покачване дозировката на Gerolamic за деца между 2 и 12 години при комбинирана терапия (обща дневна доза в мг/кг телесно тегло/дневно).

Комбинирана терапия	Седмици 1 +2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Валпроат с/без други ПЕС	0.15 мг/кг (еднократно дневно)	0.3 мг/кг (еднократно дневно)	0.3 мг/кг нарастване на всеки 1-2 седмици до достигане на поддържаща доза от 1-5 мг/кг (еднократно дневно или на два приема), до максимална доза от 200 мг/дневно
ПЕС – ензимни индуктори* с/без други ПЕС (без валпроат)	0.6 мг/кг (на два дневни приема)	1.2 мг/кг (на два дневни приема)	1.2 мг/кг нарастване на всеки 1-2 седмици до достигане на поддържаща доза от 5-15 мг/кг (на два приема), до достигане на максимална доза от 400 мг/дневно

Заб. Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с lamotrigine, увеличаването на дозата трябва да се извършва по правилата, описани по-горе за лечение с валпроат; като дозата трябва да се увеличава до постигане на оптимален клиничен отговор.

Поради риск от поява на обриви, началната доза и последващото повишаване на дозите не трябва да се превишава (Вж. 4. 4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

По-вероятно е пациентите между 2 и 6 годишна възраст да се нуждаят от поддържаща доза, по-близка до горната граница на препоръчаните дози.

Деца под 2 години: Липсва достатъчно информация за употребата на lamotrigine при деца на възраст под две години.

Общи препоръки при лечение на епилепсия: При спиране на приема на другото ПЕС, когато се извършва преход към монотерапия с Gerolamic или когато се добавя ново



ПЕС към терапия, в която е включен Gerolamic, трябва да се имат пред вид възможните ефекти върху фармакокинетиката на lamotrigine. (Вж. 4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия).

Биполярни разстройства

Lamotrigine се препоръчва за лечение на биполярни разстройства за предпазване от поява на депресивни епизоди.

Препоръчителната първоначална дозировка и последващото ѝ нарастване до достигане на поддържаща доза в края на шестата седмица е посочено на Табл. 4. На Табл. 5 са посочени дневните поддържащи дози на Gerolamic след прекратяване на лечението с други психотропни и/или ПЕС, ако това изискват клиничните нужди.

За предпазване от възвръщане на манийни епизоди, трябва да се обсъжда и допълнителна терапия, тъй като ефективността на lamotrigine при мания и за профилактика на манийни епизоди е недостатъчна.

А) Дозирание при едновременно прилагане с ензимни инхибитори (напр. валпроат).

При пациенти, които приемат лекарства - ензимни инхибитори напр. валпроат, началната доза Gerolamic е 25 мг през ден за първите две седмици, последвано от 25 мг еднократно дневно за следващите две седмици. През петата седмица дозата трябва да бъде увеличена на 50 мг (на един или два приема за деня). Оптимален терапевтичен отговор обикновено се постига при поддържаща доза от 100 мг/дневно еднократно или разделена на два приема. В зависимост от клиничния отговор, дозата може да бъде повишена до 200 мг/дневно.

Б) Дозирание при едновременно прилагане с ензимни индуктори напр. carbamazepine, phenobarbitone, когато пациентът не приема валпроат.

При пациенти, които приемат лекарства – ензимни индуктори напр. carbamazepine, phenobarbitone, но не приемат валпроат, началната доза на Gerolamic е 50 мг/дневно за първите две седмици. По-нататък дозата се увеличава на 100 мг/дневно, разделена на два приема през следващите две седмици. През петата седмица дозата се увеличава на 200 мг/дневно, разделена на два приема. През шестата седмица дозата може да се увеличи на 300 мг/дневно. Оптимален терапевтичен отговор обикновено се постига при поддържаща доза от 400 мг/дневно, разделена на два приема, което може да започне през седмата седмица.

В) Дозирание при пациенти, които приемат лекарства (напр. литий, бупропион), чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са напълно изяснени или при монотерапия с lamotrigine.

Прилагането на монотерапия с lamotrigine или едновременното прилагане с лекарства, с които lamotrigine би имал фармакокинетични взаимодействия, е в начална фаза. Дозата на Gerolamic е 25 мг еднократно дневно за две седмици, последвано през следващите две седмици от 50 мг еднократно дневно или разделени на два приема. През петата седмица дозата трябва да се увеличи на 100 мг. Обичайната поддържаща доза, необходима за постигане на оптимален клиничен отговор е 200 мг/дневно еднократно или разделена на два приема. При клинични проучвания са използвани дозировки между 100 и 400 мг.



Табл. 4.

Съпътстващо лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Седмица 5	Поддържаща доза (Седмица 6)**
Дозировка при едновременно лечение с ензимни инхибитори (напр. валпроат)	12.5 мг (приемане на 25 мг през ден)	25 мг (еднократно дневно)	50 мг (еднократно дневно или на два приема)	100 мг (еднократно дневно или на два приема) (максимум 200 мг/дневно)
Дозировка при едновременно прилагане с ензимни индуктори напр. carbamazepine, phenobarbitone, когато пациентът не приема валпроат	50 мг (еднократно дневно)	100 мг (разделени на два приема)	200 мг (разделени на два приема)	300 мг през 6-та седмица; увеличаване до 400 мг през 7-та седмица при нужда (разделени на два приема)
Дозирание при пациенти, които приемат лекарства (напр. литий, бупропион), чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са напълно изяснени или при монотерапия с lamotrigine	25 мг (еднократно дневно)	50 мг (еднократно дневно или на два приема)	100 мг (еднократно дневно или на два приема)	200 мг (дозировката може да бъде между 100 и 400 мг) (еднократно дневно или на два приема)

Заб. При пациенти, приемащи ПЕС, чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре проучени, нарастването на дозата трябва се извършва по правилата за едновременно прилагане с валпроат, след което нарастването на дозата е до постигане на оптимален клиничен отговор.

**Поддържащите дози могат да варират в зависимост от клиничния отговор.

След достигане на поддържаща доза Gerolamic, психотропните лекарства могат да се спират по следните правила:

А) Прекъсване на лечението с ензимни инхибитори напр. валпроат.

Поддържащата доза Gerolamic трябва да бъде удвоена и да се задържи след прекратяване приема на валпроат.

Б) Прекъсване на лечението с ензимни индуктори напр. carbamazepine, в зависимост от тяхната начална поддържаща доза.

Дозата на Gerolamic трябва да бъде постепенно понижена в рамките на три седмици след прекратяване на лечението с ензимни индуктори.



С) Прекъсване на лечението с лекарства, чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре известни (напр. литий, бупропион).

Поддържащата доза Gerolamic трябва да се задържи същата след прекъсване приема на другите лекарства.

Табл. 5.

	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 и последващи *
А) Прекъсване на лечението с ензимни инхибитори напр. валпроат.	Поддържащата доза трябва да бъде удвоена, като се повишава не повече от 100 мг на седмица. С други думи, поддържащата доза може да нарасне от 100 мг/дневно до 200 мг/дневно през първата седмица	Достигнатата доза (200 мг/дневно) се задържа. (разделена на два приема дневно)	Достигнатата доза (200 мг/дневно) се задържа. (разделена на два приема дневно)
Б) Прекъсване на лечението с ензимни индуктори напр. carbamazepine, в зависимост от тяхната начална поддържаща доза.	400 мг 300 мг 200 мг	300 мг 225 мг 150 мг	200 мг 150 мг 100 мг
С) Прекъсване на лечението с лекарства, чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре известни (напр. литий, бупропион)	Достигната поддържаща доза (200 мг/дневно) трябва да се задържи. (разделена на два приема дневно) (дозов интервал 100-400 мг)	Достигната поддържаща доза (200 мг/дневно) трябва да се задържи. (разделена на два приема дневно) (дозов интервал 100-400 мг)	Достигната поддържаща доза (200 мг/дневно) трябва да се задържи. (разделена на два приема дневно) (дозов интервал 100-400 мг)

Заб. При пациенти, приемащи ПЕС, чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре проучени, нарастването на дозата трябва се извършва по правилата за едновременно прилагане с валпроат.

*Дозата може да се увеличи при нужда до 400 мг/дневно.

Коригиране на дозата на lamotrigine при биполярни разстройства след добавяне на други лекарства.



Няма достатъчно натрупан клиничен опит относно промяна дозата на lamotrigine след добавяне на други лекарства. На базата на клинични проучвания относно фармакокинетичните взаимодействия, могат да се направят следните препоръки.

Табл. 6. Коригиране на дозата на lamotrigine при биполярни разстройства след добавяне на други лекарства.

Добавъчна терапия	Достигната поддържаща доза lamotrigine (мг/дневно)	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 и последващи
Добавяне на ензимни инхибитори напр. валпроат, във връзка с изходната поддържаща доза lamotrigine	200 мг	100 мг	Подд. доза 100 мг/дневно	Подд. доза 100 мг/дневно
	300 мг	150 мг	Подд. доза 150 мг/дневно	Подд. доза 150 мг/дневно
	400 мг	200 мг	Подд. доза 200 мг/дневно	Подд. доза 200 мг/дневно
Добавяне на ензимни индуктори (напр. carbamazepine), ако пациентът не приема валпроат, във връзка с изходната поддържаща доза lamotrigine	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
Добавяне на психотропни или ПЕС, чиито чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре известни (напр. литий, бупропион)	Достигнатата трябва да се	поддържаща задържи Дозов	доза Gerolamic на същото ниво. интервал 100	(200 мг/дневно) 400 мг.

Заб. При пациенти, приемащи ПЕС, чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре проучени, нарастването на дозата трябва се извършва по правилата за едновременно прилагане с валпроат.

Прекратяване на лечението с lamotrigine при пациенти с биполярни разстройства.



Резултатите от проведени клинични проучвания показват, че внезапното прекъсване на лечението с lamotrigine не показва съществена разлика в сравнение с плацебо, върху честотата, тежестта или типа нежелани ефекти. Следователно, lamotrigine може да се прекъсва без постепенно намаляване на дозировката.

Деца (под 18 години).

Безопасността и ефикасността на lamotrigine в тази възрастова група с биполярни разстройства не е проучвана. Препоръки за дозировка относно тази възрастова група не могат да бъдат дадени.

Приложение

Gerolamic диспергиращи се таблетки могат да бъдат съвквани (последвано от прием на течност), разтваряни в малко количество вода (достатъчно е да се покрие таблетката) или поглъщани цели с достатъчно количество вода.

Ако изчислената доза lamotrigine (напр. при деца или пациенти с чернодробна увреда) не отговаря на цели таблетки, в такъв случай се прилага занижена към по-нисък брой цели таблетки доза.

Възрастни (над 65 години). Не е необходимо коригиране на дозата, посочена в препоръчаните схеми. Фармакокинетиката на lamotrigine в тази възрастова група не се различава съществено от останалата популация.

Пациенти с чернодробна увреда. Началната, покачващата и поддържащата доза трябва да бъдат намалени с около 50% при пациенти с умерена (Child-Pugh степен В) и с около 75% (Child-Pugh степен С) чернодробна увреда. Повишаващата и поддържащата доза трябва да бъдат съобразени с клиничния отговор.

Пациенти с бъбречна увреда. Много внимателно трябва да се подхожда към лечението на пациенти с бъбречна увреда. При хора с крайна степен на бъбречна увреда, началната доза lamotrigine трябва се определя по правилата за лечение с ПЕС. При пациенти със значително увредена бъбречна функция, поддържащата доза трябва да бъде натъкмявана (Вж. 4.4.). Подробно фармакокинетиката е разгледана в глава 5.2.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към lamotrigine или към някое от помощните вещества.
- Деца до 2 годишна възраст.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има съобщения за кожни реакции, които обикновено се проявяват през първите 8 седмици от началото на лечението с lamotrigine. Най-често обривите са умерени и ограничени, по-рядко са живото-застрашаващи и включват синдрома на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (Вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).



При пациенти, включени в клинични проучвания, получаващи препоръчаната доза lamotrigine, средната честота на сериозните кожни реакции е 1 на 500. Около половината от тези случаи са били съобщени като SJS (1 на 1000).

Рискът при деца под 12 години е по-висок в сравнение с този при възрастни.

Наличните данни от няколко проучвания показват, че честотата на обривите, които са били повод за хоспитализация на деца под 12 годишна възраст е от 1 на 300 до 1 на 100.

При деца, появата на обрива може да бъде обърквана с инфекция. Лекуващият лекар трябва да бъде с насочено внимание за възможна поява на лекарствена реакция, която включва симптомите обрив и треска, през първите осем седмици на лечението.

Появата на обриви в много случаи може да бъде в пряка зависимост от:

- висока начална доза lamotrigine и превишаващо препоръчаното нарастване на дозата в хода на лечението (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).
- Едновременно лечение с валпроат (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Всички пациенти (деца и възрастни), които получат обрив, трябва да бъдат внимателно изследвани и лечението с lamotrigine да бъде прекратено, освен ако не се докаже, че обривът не е свързан с лечението с lamotrigine.

Обривът често може да бъде част от синдром на повишена чувствителност, включват различни симптоми като: треска, лимфаденопатия, лицев оток и промени в кръвните и чернодробни показатели (Вж. 4.8.). Синдромът може да бъде с широк спектър на клинична изява и тежест и макар и рядко да доведе до дисеминирана интравазална коагулация (DIC) или мултиорганна увреда. Важно е да отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност (напр. треска, лимфаденопатия) могат да се проявят преди появата на обрив. Пациентите трябва да бъдат предупредени да потърсят незабавна медицинска помощ при поява на някакви белези или симптоми. При поява на такива, пациентите трябва внимателно да бъдат прегледани и лечението с Gerolamic да бъде прекратено, освен ако не се докаже друга етиология.

Lamotrigine е слаб инхибитор на dihydrofolate reductase, следователно съществува възможността за взаимодействие с фолатния метаболизъм при продължителна терапия. Обаче при продължителна терапия, lamotrigine не предизвиква съществени промени в концентрацията на хемоглобина, средния обем на кръвните клетки, серумната или еритроцитната фолатна концентрация, в рамките на 1 година или концентрацията на фолати в еритроцитите – до 5 години.

При проучвания с прилагане на единична доза върху пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност, плазмените концентрации на lamotrigine не са били променени съществено. Въпреки, че натрупване на глюкоронидните метаболити не е било наблюдавано, изисква се внимание при лечение на пациенти с бъбречна увреда.



Gerolamic не трябва да се прилага едновременно с други лекарства, които съдържат lamotrigine, освен ако това не е специално препоръчано от лекар.

Епилепсия

Така, както и при останалите ПЕС, внезапното прекратяване на лечението с Gerolamic може да доведе до възвръщане на пристъпите. Освен в случаите, когато съображенията за безопасност (напр. обрив) не изискват незабавно прекратяване на лечението, дозата на Gerolamic трябва да се намалява постепенно за период от над 2 седмици.

В хода на натрупания клиничен опит от лечение с lamotrigine като добавъчна терапия, има редки съобщения за настъпила смърт в резултат на бързо прогресиращо влошаване на заболяването с епилептични статуси, рабдомиолиза, мултиорганна дисфункция или DIC синдром. Ролята на lamotrigine в тези случаи предстои да бъде изяснена.

Биполярни разстройства

При пациенти с биполярни разстройства съществува риск от суицидни прояви. Следователно, пациентите с повишен суициден риск трябва да бъдат внимателно проследявани в хода на лечението.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Няма данни, че lamotrigine подтиква или усилва действието на чернодробните оксидативни лекарства-метаболиращи ензими. Lamotrigine може да индуцира собствения си метаболизъм, но този ефект не е силен, затова сериозни клинични ефекти не се очакват.

При изследване на 12 доброволки е установено, че lamotrigine не повлиява плазмените концентрации на етинилестрадиола и левоноргестрела след прием на орални контрацептиви. В случаите, когато има отклонения от обичайния за пациентките менструален цикъл по отношения на начина на кървене, трябва да бъде информиран лекуващия лекар.

Натриевият валпроат, който се конкурира с lamotrigine за чернодробните лекарства-метаболиращи ензими, намалява метаболизма на lamotrigine и увеличава средния полуживот на lamotrigine около два пъти.

Съществуват съобщения за прояви от страна на централната нервна система като: главоболие, гадене, нарушено зрение, замаяване, двойно виждане и атаксия при пациенти, които приемат carbamazepine в хода на лечение с lamotrigine. Тези ефекти обикновено преминават след намаляване дозата на carbamazepine.

Въпреки, че има съобщения за промяна в плазмената концентрация на други ПЕС, контролирани проучвания показват, че няма данни за това lamotrigine да повлиява плазмените концентрации на съпътстващите ПЕС. Резултатите от проучванията *in vitro* показват, че lamotrigine не измества другите ПЕС от свързващите места на плазмените протеини.



ПЕС, които индуцират лекарства-метаболизиращите ензими (напр. phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone и primidone) влияят върху метаболизма на lamotrigine и в резултат на това нараства и нуждата от прилагане на по-високи дози.

Едновременното прилагане на 100 мг/дневно lamotrigine с 2 г anhydrous lithium-glucosonate два пъти дневно в продължение на 6 седмици върху 20 здрави доброволци не е променило фармакокинетичните свойства на лития.

Многократното перорално прилагане на bupropion на 12 души, не е довело до значими промени във фармакокинетиката след еднократен прием на lamotrigine, увеличена е само ниската степен на AUC на lamotrigine-glucoronide.

In vitro инхибиторни експерименти са показали, че инкубацията на lamotrigine с amitriptyline, bupropion, clonazepam, fluoxetine, haloperidol или lorazepam водят само до минимални промени в продукцията на основния метаболит на lamotrigine – 2-N-glucoronide. Данни от проучвания върху хора показват, че метаболизма на bupropion в чернодробните микросоми, в резултат от прилагането на lamotrigine, не води до намаляване на клирънса на лекарствата, които се елиминират по пътя на CYP2D6 ензимната верига. Опити in vitro също показват, че клирънса на lamotrigine не се повлиява съществено от clozapine, phenelzide, risperidone, sertraline или trazodone.

4.6. Бременност и кърмене

Фертилитет. Приемането на lamotrigine не повлиява фертилитета, както е установено при изследвания върху животни. Няма опит от ефекта на lamotrigine върху човешкия фертилитет.

Тератогенност. Lamotrigine е слаб инхибитор на dihydrofolate reductase. Съществува теоретичен риск от малформации на плода при хора, когато майката е приемала фолатен инхибитор по време на бременността. Въпреки това, обаче, изследвания върху репродуктивната токсичност на lamotrigine при животни в дози, значително по-високи от човешките терапевтични, са показали липса на тератогенни ефекти.

Бременност. Данните за оценка на ефектите на lamotrigine при бременност са недостатъчни. Lamotrigine не трябва да се прилага по време на бременност, с изключение на случаите когато, по мнението на лекуващия лекар, възможните ползи от лечението на майката превишават възможния риск спрямо развитието на плода.

Кърмене. Има ограничени данни от употребата на Lamotrigine по време на кърмене. Предварителните данни показват, че Lamotrigine преминава в кърмата в концентрации около 40-60% от серумните. При малък брой новородени, които са кърмени, серумните концентрации на Lamotrigine са достигнали нива, при които могат да се проявят фармакологични ефекти. Трябва да се преценяват възможните ползи от кърменето срещу 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 началния период от лечението с lamotrigine шофирането или други дейности, изискващи висока концентрация на вниманието трябва да се избягват за период от



време, който е индивидуален за всеки пациент. Впоследствие лекуващият лекар преценява нуждата от ограничение за всеки пациент по отделно.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти във връзка с лечението на епилепсия и на биполярни разстройства са групирани по отделно. Когато се описва профила на страничните ефекти на lamotrigine, трябва да се имат пред вид и двете групи заболявания.

Честота на нежеланите ефекти: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($>1/1000$, $<1/100$), редки ($>1/10000$, $<1/1000$), много редки ($<1/10000$).

Епилепсия

Кожа и подкожна тъкан

При клинични проучвания с монотерапия

Много често – обрив.

Други клинични проучвания

Много често – обрив.

Рядко – Stevens-Johnson синдром

Много рядко – токсична епидермална некролиза.

При двойно слепи проучвания при добавъчна терапия, кожни обриви се появяват у до 10 % от пациентите, които са на лечение с lamotrigine и до 5% от пациентите, които приемат плацебо. Кожните обриви са причина за прекъсване на лечението с lamotrigine при 2% от пациентите. Обривът обикновено е макулопапуларен при появата, появява се през първите осем седмици от лечението и изчезва при прекратяване приема на lamotrigine (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

По-рядко се проявяват живото-застрашаващи кожни обриви, включващи синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (Lyell Syndrome). Въпреки, че по-голямата част от пациентите се възстановяват след прекратяване на лечението, при някои, макар и рядко, промените са необратими и водят до смърт (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

По-голям е рискът от поява на обриви при:

- висока начална доза на lamotrigine или последващо по-бързо покачване на дозата (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).
- едновременна употреба на валпроат (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Обривът често може да бъде част от синдрома на повишена чувствителност, свързан с различни системни симптоми (Вж. Разстройства на имунната система).

Разстройства на кръвта и лимфната система

Много рядко: промени в кръвните показатели, включващи неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия и агранулоцитоза.



Промените в кръвните показатели могат да бъдат свързани също и със синдрома на повишена свръхчувствителност (Вж. Разстройства на имунната система).

Разстройства на имунната система

Много рядко: синдром на свръхчувствителност, свързан с различни системни симптоми като: треска, лимфаденопатия, лицев оток и промени в кръвта и черния дроб, дисеминирана интравазална коагулация (DIC) или мултиорганна увреда.

Обривът също се съобщава като част от синдрома на свръхчувствителност, проявен с различни симптоми, включващи треска, лимфаденопатия, лицев оток и промени в кръвта и черния дроб (виж по-нататък). Синдромът показва широк спектър на клинична изява и тежест и може, макар и рядко да доведе до развитие на дисеминирана интравазална коагулация (DIC) или мултиорганна увреда. Важно е да се отбележи, че ранната проява на свръхчувствителност (напр. треска, лимфаденопатия) могат да не бъдат съпроводени с появата на обрив. Пациентите трябва да бъдат предупредени да потърсят небавна медицинска помощ при поява на някакви белези или симптоми. При поява на такива белези и симптоми, пациентите трябва внимателно да бъдат прегледани и лечението с Gerolamic да бъде прекратено, освен ако не се докаже друга етиология.

Психиатрични разстройства

Често – раздразнителност.

Нечесто – агресия.

Много рядко – лицев тик, халпцинации, обърканост.

Разстройства на нервната система

При клинични проучвания с монотерапия

Много често – главоболие

Често – сънливост, безсъние, виене на свят, тремор.

Нечесто – атаксия.

Други клинични проучвания

Много често – главоболие, виене на свят.

Често – нистагъм, тремор, атаксия, сънливост, безсъние.

Много рядко – възбуда, несигурност, нарушение на движенията, влошаване симптомите на Паркинсонизъм, екстрапирамидни ефекти, хореоатетоза, зачестяване на припадъците.

Има съобщения, че lamotrigine може да влоши симптомите на Паркинсонизъм при пациенти с Паркинсонова болест, много рядко екстрапирамидни ефекти и хореоатетоза.

Разстройства на очите и зрението

Много често – диплопия, размазано виждане.

Рядко – конюнктивит.

Гастро-интестинални разстройства

При клинични проучвания с монотерапия

Често – гадене.



При други клинични проучвания

Често – гастро-интестинални разстройства (включващи гадене и диария).

Разстройства на черния дроб и жлъчката

Много рядко: повишаване стойностите на чернодробните функционални тестове, чернодробна дисфункция, включително чернодробна увреда.

Чернодробната дисфункция обикновено се проявява едновременно с реакциите на повишена чувствителност, но съществуват и съобщения за изолграна проява без други симптоми на повишена чувствителност.

Разстройства на мускулно-скелетната и съединителната тъкан

Много рядко – лупусо-подобни реакции.

Общи симптоми

Често – уморяемост.

Биполярни разстройства

Освен нежеланите лекарствени ефекти при лечението на епилепсия, трябва да се имат пред вид и някои нежелани реакции при лечение на биполярни разстройства.

Кожни и подкожни реакции

Клинични проучвания при биполярни разстройства

Много често – обриви.

Рядко - Stevens-Johnson синдром.

От всички проведени клинични проучвания върху прилагане на lamotrigine при биполярни разстройства (контролирани и неконтролирани), за обрив се съобщава при 14% от пациентите. Ако се вземат пред вид само контролираните, 9% от пациентите на лечение с lamotrigine и 8% от тези, приемащи плацебо развиват обрив.

Разстройства на нервната система

Клинични проучвания при биполярни разстройства

Много често – главоболие.

Често – възбуда, сънливост, виене на свят.

Разстройства на мускулно-скелетната и съединителната тъкан

Клинични проучвания при биполярни разстройства

Често - артралгия.

Общи симптоми

Клинични проучвания при биполярни разстройства

Често – мускулни болки, болки в гърба.

4.9. Предозиране

Симптоми



Има съобщения за прием на дози, които превишават 10-20 пъти максималната терапевтична доза. Предозирането се проявява с нистагъм, атаксия, промяна в съзнанието и кома.

Терапия

При предозиране пациентът трябва да се лекува в болнично заведение, където да се приложи съответното лечение. При необходимост се прави промивка на стомаха.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код: N03 AX09

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие:

Резултатите от фармакологичните проучвания показват, че Lamotrigine влияе на електросензитивните, волтаж-зависими натриеви каналчета и стабилизира невронните мембрани. Потиска невротрансмитерното освобождаване на глутамат (стимулираща аминокиселина с важна роля при пораждаването на епилептични припадъци).

Фармакодинамични ефекти:

При експерименти за оценка на лекарствените ефекти върху ЦНС резултатите, получени при дози от 240 mg lamotrigine (приеман от здрави доброволци), не се различават от тези на плацебо, докато при комбинацията 1000 mg фенитоин и 10 mg диазепам се нарушават визуалната моторна координация и движението на очите, увеличават се залитанията и се получава седативен ефект.

При други проучвания с еднократни орални дози от 600 mg карбамазепин се наблюдава значително увреждане на визуалната моторна координация, на движението на очите, вестибуларния анализатор, пулсът, а с lamotrigine (от 150 mg и 300 mg) резултатите не се различават от тези на плацебо.

Клиничен ефект при превенция на депресивните епизоди при пациенти с биполарни разстройства:

Проведени са две клинични проучвания на ефикасността на lamotrigine дълговременна профилактика на релапс или възвръщане на депресивен и/или маниен епизод при пациенти с биполарни разстройства тип I.

Проучванията са мултицентрови, двойно слепи, плацебо или литий контролирани и рандомизирани. След като пациентите са били стабилизирани на лечение с lamotrigine или комбинация на lamotrigine и психотронни средства, те са били рандомизирани в различни групи: lamotrigine (50, 200, 400 мг/дневно в една група, между 100 и 400 мг/дневно – в друга), литий (0.8-1.1 Meq/l) или плацебо, за максимум 72 седмици (18 месеца). Провеждало се непроменено поддържащо лечение до поява на голяма обратна промяна на настроението (депресия или мания), които са изисквали допълнителна фармакологична интервенция или електроконвулсивна терапия (ЕСТ).

Първият показател за оценка е бил времето на поява на епизода с рязка промяна на настроението, който изисквал фармакологично или електроконвулсивно



вмешателство. Анализът на времето до появата на първия депресивен, маниен/хипоманиен или смесен епизод е показал, че времето до поява на първия депресивен епизод е сигнификантно удължено за пациентите, лекувани с lamotrigine, в сравнение с тези на плацебо. По отношение на манийните/хипоманийни или смесени епизоди – няма статистически значими разлики между двете третиранни групи.

Около 30% от пациентите, включени в двете проучвания са били “бързо сменящи се”, с 4–6 епизода на година.

При тези клинични проучвания не са установени сигнификантни разлики по отношение възможността и възвръщане на дестабилизация, мания или хипомания, между лекуваните с lamotrigine и плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Lamotrigine се абсорбира бързо и изцяло в червата, като има лека сигнификантна индукция на собствения метаболизъм. Върхова плазмена концентрация се достига за около 2.5 часа след перорален прием. Времето за достигане на максимална концентрация се удължава леко след прием на храна, но времето за абсорбция не се повлиява. Фармакокинетиката е линейна до 450 мг, както е изследвано с най-високи единични дози. Няма съществени разлики между отделните хора при достигане на стабилните плазмени концентрации, но индивидуалните концентрации варират много малко.

Разпределение

Свързва с в 55% с плазмените белтъци и да се предизвика токсичност в резултат на изместване е малко вероятно. Обемът на разпределение е между 0.92 и 1.22 литра/кг.

Метаболизъм

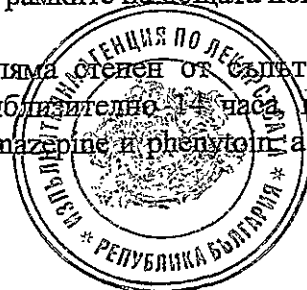
UDP-glucuronyl transferases са доказани като ензими, отговорни за метаболизма на lamotrigine. Lamotrigine индуцира собствения си метаболизъм при продължителен прием и в зависимост от дозата. Няма убедителни данни за това, че lamotrigine влияе върху фармакокинетиката на другите ПЕС, а резултатите показват, че взаимодействия между lamotrigine и лекарствата, които се метаболизират от cytochrome P450 ензимите не са много вероятни.

Елиминиране

Средният steady-state клирънс при здрави възрастни е 39 ± 14 мл/мин. Клирънсът на lamotrigine е първично метаболитен с последващо отделяне на глюкоронид-свързания материал в урината. По-малко от 10% се отделя непроменен с урината. Само около 2% от лекарство-свързания материал се отделя с изпражненията. Клирънсът и полуживотът са независими от дозата. Средният елиминационен полуживот при здрави възрастни хора е 24 до 35 часа.

При проучване на хора с Gilbert's Syndrome, средният клирънс е намален 32%, сравнен с нормалните контроли, но стойностите са в рамките на общата популация.

Полуживотът на lamotrigine се влияе в много голяма степен от съпътстващото лечение. Средният полуживот се намалява до приблизително 14 часа, когато се приемат ензимно-индуциращи лекарства като carbamazepine и phenytoin, а нараства



средно до 72 часа, когато се прилага едновременно с натриев валпроат (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Деца

Клирънсът, отнесен към телесното тегло е по-висок при деца до 12 години, сравнен с възрастни, като стойностите са най-високи при деца под 5 години. Полуживотът на lamotrigine като цяло е по-къс при деца, сравнен с този при възрастни и е със средни стойности приблизително 7 часа, когато се приема с ензим-индуциращи лекарства като carbamazepine и phenytoin, а нараства средно до 45-50 часа, когато се прилага едновременно с натриев валпроат (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Възрастни пациенти (над 65 години)

Популационният фармакокинетичен анализ, проведен върху млади и възрастни пациенти, показва, че клирънсът на lamotrigine не се променя клинично значимо. След еднократни дози клирънсът намалява с 12% от 35 мл/мин нза 20 годишните до 31 мл/мин за възрастта 70 години. Спадът след 48 седмично лечение е 10% от 41 до 37 мл/мин между групите млади и възрастни пациенти. Резултатите от фармакокинетични проучвания за lamotrigine върху 12 здрави възрастни доброволци на възраст между 65 и 76 години и 12 млади здрави доброволци между 26 и 38 години, приемащи 150 мг еднократна доза, са показали среден плазмен клирънс с 37% по-нисък при възрастните. Като обобщение, средният клирънс при възрастни (0.39 мл-мин/кг) се намира в границите на стойностите на средният клирънс (0.31 до 0.65 мл/мин/кг), получени от 9 изследвания върху възрастни под 65 години след еднократно дозиране на 30 – 450 мг.

Намалена бъбречна функция

Еднократна доза от 100 мг lamotrigine е давана на 12 пациента с хронично бъбречна недостатъчност и на 6 души на хемодиализа. Средният клирънс е бил 0.42 мл/мин/кг при хората с хронично бъбречна недостатъчност, 0.33 мл/мин/кг при пациентите, провеждащи хемодиализа и 1.57 мл/мин/кг по време на хемодиализата. При здрави доброволци е бил 0.58 мл/мин/кг. Средният елиминационен полуживот за отделните групи е бел 42.9 часа, 57.4 часа, 13 и 26.2 часа. Около 20% от lamotrigine е бил елиминиран от тялото след 4 часова хемодиализа. При тази група пациенти началната доза на lamotrigine трябва да бъде съобразена със схемата за лечение с ПЕС, при пациенти с тежко засегната бъбречна функция трябва да се намали средната поддържаща доза.

Намалена чернодробна функция

Изследване на фармакокинетиката при приемане на единична доза е било извършено върху 24 души със сериозна степен на чернодробна увреда и върху 12 здрави доброволци като контроли. Установеният среден клирънс на lamotrigine е бил 0.31, 0.24, 0.10 мл/мин/кг при пациенти със съответно А, В и С степен на чернодробна увреда по Child-Pugh Класификацията, сравнено към 0.34 мл/мин/кг при здравите контроли. Началната, повишаващата и поддържащата доза трябва да се намалят около 50% при пациентите със степен В и с 75% при тези със степен С на чернодробна увреда. Повишаващата и поддържащата доза трябва да се съобразяват и с клиничния отговор.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност: Lamotrigine не представлява генетичен рисков фактор за човека според резултати от много тестове за мутагенност.

Канцерогенност. Lamotrigine не е проявил канцерогенен ефект при продължителни изследвания върху плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Crospovidone, acesulfamide potassium, orange flavour, mannitol, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

36 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистери от PVC / алуминиево фолио, съдържащи:

30 таблетки (Gerolamic 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg диспергиращи се таблетки).

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Gerot Pharmazeutika Ges. M. b. H., Arnehtgasse 3, A-1160 Vienna, Austria

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

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2005

11. РЕЖИМ НА ПРЕДПИСВАНЕ И ОТПУСКАНЕ

Отпуска се с рецепта. Разпространява се само в аптеките.

