

Н-262

ЛАМАЛ® 25 mg; 50 mg; 100 mg и 200 mg таблетки
Модул 1.3.1.1 Кратка характеристика на продукта

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>4228-31, 16.02.08</u>
Одобрено: <u>27 / 25.11.08</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛАМАЛ® 25 mg таблетки
ЛАМАЛ® 50 mg таблетки
ЛАМАЛ® 100 mg таблетки
ЛАМАЛ® 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg ламотригин.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Таблетки

Ламал 25 mg – бели, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки.

Ламал 50 mg; Ламал 100 mg; Ламал 200 mg - бели, кръгли, двойно-изпъкнали таблетки с разделителна линия от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни и деца над 12 години:

Монотерапия при епилепсия:

- Прости огнищни припадъци;
- Усложнени огнищни припадъци;
- Първично или вторично генерализирани тонично-клонични гърчове;

Допълваща терапия при епилепсия:

- Прости огнищни припадъци;
- Усложнени огнищни припадъци;
- Първично или вторично генерализирани тонично-клонични гърчове;
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Деца над 2 години:

Допълваща терапия при епилепсия:

- Прости огнищни припадъци;
- Усложнени огнищни припадъци;
- Първично или вторично генерализирани тонично-клонични гърчове;
- Припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.



Биполярни разстройства (възрастни над 18 години)

Ламотригин е показан като поддържаща терапия с цел разреждане на пристъпите на променено настроение у пациенти, лекувани със стандартната терапия при остри пристъпи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ламал се прилага както като монотерапия, така и като допълващ медикамент към други антиепилептични средства. Лечението започва с ниски дози, които постепенно се увеличават до постигане на оптимален терапевтичен ефект.

За да се осигури и поддържа оптимална терапевтична доза при деца, трябва да се следи теглото им и дозата да се корегира при промяната му.

Ако пресметнатата доза ламотригин (например при лечението на деца или на пациенти с увредени чернодробни функции) не се равнява на определен брой цели таблетки, то дозата, която се прилага в такъв случай е по-малкия брой цели таблетки.

Когато приемът на съпътстващите антиепилептични медикаменти се преустановява, за да се премине към монотерапия с ламотригин, или когато към терапията с ламотригин се прибавят други антиепилептични средства, трябва винаги да се има пред вид евентуалния ефект върху фармакокинетиката на ламотригин.

Рестартираща терапия

Лекарят трябва внимателно да прецени необходимостта от покачване на дозата до достигане на поддържащите нива при повторно започване на лечение с ламотригин у пациенти, които по някаква причина са прекъснали приема на медикамента.

Рискът от сериозни обриви е свързан именно с високи първоначални дози ламотригин и превишаване на препоръчаното покачване на дозата. Колкото по-дълъг е интервалът след последния прием на ламотригин, толкова по-внимателно трябва да се подходи към покачването на дозата. Когато интервалът на прекъсване на приема на ламотригин надвишава 5 пъти полу-живота на медикамента, покачването до достигане на поддържаща доза трябва да става както при първоначално назначение.

Епилепсия

Монотерапия

Възрастни и деца над 12 години (виж Табл. 1)

Началната доза ламотригин при монотерапия е 25 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвани от 50 mg веднъж дневно в следващите две седмици. В последствие дозата може да се увеличава с максимум 50-100 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза е 100-200 mg дневно в един или два приема. Някои пациенти се нуждаят от 500 mg дневно за постигане на желанния ефект.

Началната доза, както и последващото ѝ увеличаване, не бива да се надвишава, за да се минимализира рискът от поява на обриви.

Деца на възраст от 2 до 12 години

Данните при деца не са достатъчни, за да се дадат препоръки за дозата за монотерапия при деца под 12-годишна възраст.



Допълваща терапия

Възрастни и деца над 12 години (виж Табл. 1):

Пациенти, приемащи валпроат с/без други антиепилептични средства: началната доза ламотригин е 25 mg през ден в продължение на две седмици, последвана от две седмици по 25 mg дневно. След това дозата се увеличава с максимум 25-50 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза за оптимален ефект е 100-200 mg дневно еднократно или разделени на два приема.

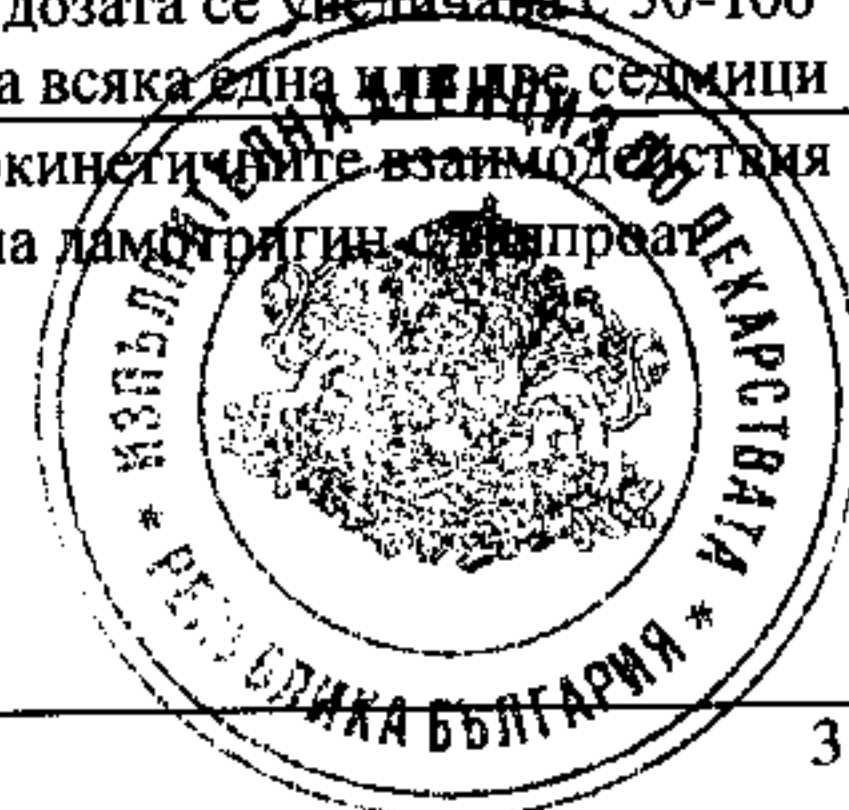
При пациенти, приемащи едновременно други антиепилептични средства или други медикаменти, индуциращи глюкуронирането на ламотригин със/без други антиепилептични средства (с изключение на валпроат): Началната доза ламотригин е 50 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от две седмици по 100 mg дневно, разделени в два приема. След това дозата се увеличава с максимум 100 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза за оптимален ефект е 200-400 mg дневно, разделени в два приема. При някои пациенти за оптимален ефект са необходими 700 mg дневно ламотригин.

При пациенти, приемащи окскарбазепин без други индуктори или инхибитори на глюкуронирането на ламотригин, първоначалната доза ламотригин е 25 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 50 mg веднъж дневно в следващите две седмици. След това дозата трябва да се увеличава най-много с 50 до 100 mg на всяка една или на две седмици до постигане на оптималния отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 100 до 200 mg веднъж дневно или разделени на два приема.

Препоръчвано нарастване на дозата за възрастни и деца над 12 години (табл. 1):

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Монотерапия	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100 – 200 mg (веднъж дневно или разделени в два приема) До постигане на поддържащата доза дозите се увеличават с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици.
Допълваща терапия към валпроат независимо от други съпътстващи медикаменти	25 mg през ден	25 mg (веднъж дневно)	100 – 200 mg (веднъж дневно или разделени в два приема) До постигане на поддържащата доза, тя се увеличава с 25-50 mg на всеки 1 до 2 седмици.
Допълваща терапия без валпроат (тази схема трябва да се прилага при: - фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - или други ензимни индуктори по отношение на ламотригин)	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (разделени в два приема)	200 – 400 mg (разделени в два приема) До постигане на поддържащата доза, тя се увеличава с 100 mg на всеки 1 до 2 седмици.
Допълваща терапия без валпроат. С окскарбазепин без индуктори или инхибитори на глюкуронирането на ламотригин	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно)	100 – 200 mg (веднъж дневно или разделени в два приема) До достигане на поддържащите нива дозата се увеличава с 50-100 mg на всяка една или две седмици

Забележка: При пациенти, приемащи противоепилептични средства, при които фармакокинетичните взаимодействия с ламотригин са неизвестни, препоръчаната схема на лечение е тази на комбинацията на ламотригин с валпроат като дозата се увеличава до постигане на оптималните нива.



Деца от 2 до 12 години (виж Табл. 2)

Пациенти, приемащи валпроат с/без други антиепилептични средства: Началната доза ламотригин е 0.15 mg/kg телесна маса дневно, давани в един прием в продължение на две седмици, последвани от две седмици с 0.3 mg/kg дневно в един прием. След това дозата се увеличава с по максимум 0.3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза е 1-5 mg/kg дневно, давани в един или два приема дневно.

Пациенти, приемащи едновременно други антиепилептични средства или други медикаменти (виж раздел 4.5.), които индуцират глюкуронилирането на ламотригин със/без други антиепилептични средства (с изключение на валпроат): Началната доза ламотригин е 0.6 mg/kg телесна маса, разделени в два приема, в продължение на две седмици, последвани от две седмици с 1.2 mg/kg дневно. След това дозата се увеличава с максимум по 1.2 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален ефект. Обичайната поддържаща доза за оптимален ефект е 5-15 mg/kg дневно, разделени в два приема.

Пациенти, приемащи окскарбазетин без други медикаменти, които са инхибитори или индуктори на глюкуронилирането на ламотригин: Началната доза ламотригин е 0.3 mg/kg телесна маса веднъж дневно или разделени в два приема в продължение на 2 седмици, последвано от 0.6 mg/kg дневно наведнъж или в два приема. В последствие дозата може да се увеличава с максимум по 0.6 mg/kg на всяка една или две седмици, докато се постигне оптималния отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 1 до 10 mg/kg дневно в един или два приема като максималната доза е 200 mg дневно.

Таблица 2. Препоръчителна схема за лечение на деца на възраст 2-12 години (Обща дневна доза в mg/kg телесна маса/ден)

Схема на лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Допълваща терапия към валпроат независимо от други съпътстващи медикаменти	0.15 mg/kg* (веднъж дневно)	0.3 mg/kg (веднъж дневно)	Увеличаване с по 0.3 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на поддържаща доза от 1-5 mg/kg (в един или два приема)
Допълваща терапия без валпроат (тази схема трябва да се прилага при: - фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - или други ензимни индуктори по отношение на ламотригин)	0.6 mg/kg (разделени в два приема)	1.2 mg/kg (разделени в два приема)	Увеличаване с по 1.2 mg/kg на всеки 1-2 седмици до постигане на поддържаща доза от 5-15 mg/kg (разделени в два приема)
Допълваща терапия без валпроат. С окскарбазетин без индуктори или инхибитори на глюкуронилирането на ламотригин	0.3 mg/kg (веднъж дневно или разделени в два приема)	0.6 mg/kg (веднъж дневно или разделени в два приема)	0.6 mg/kg покачване на всяка една или две седмици до достигане на оптималната доза от 1-10 mg/kg наведнъж или в два приема като максималната доза е 200 mg/дневно.

Забележка: При пациенти, приемащи противоепилептични средства, при които фармакокинетичните взаимодействия с ламотригин са неизвестни, препоръчаната схема на лечение е тази на комбинацията на ламотригин с валпроат като дозата се увеличава до постигане на оптималните нива.

* ако изчислената дневна доза за пациенти, приемащи валпроат, е 1 до 2 mg, тогава през първите две седмици назначават 2 mg ламотригин през ден. Ако изчислената дневна доза за пациенти, приемащи валпроат, е по-малка от 1 mg, тогава не би следвало да се прилага ламотригин.

Началната доза и последващото увеличение на дозата не бива да се надвишават, за да се минимализира рискът от поява на обриви.



Твърде вероятно е пациентите на възраст от 2 до 6 години да се нуждаят от поддържаща доза близо до максимално препоръчаната.

Деца под 2-годишна възраст

Данните за приложението на Ламал при деца под 2-годишна възраст са недостатъчни.

Биполярни разстройства

Поради увеличения риск от обриви не бива да се превишават препоръчаните начални дози и последващото им увеличение.

Таблица 3. Схема на покачване на дозата на ламотригин при пациенти с биполярни разстройства.

Съпътстващо лечение	Седмици 1 + 2	Седмици 3 + 4	Седмици 5 + 6	Обичайна поддържаща доза след 6-та седмица
Монотерапия или съпътстваща терапия при пациенти приемащи литий, бупропион, оланзапин, окскарбазепин или други медикаменти, при които фармакокинетичните взаимодействия с ламотригин не са известни	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделени в 2 приема)	100 mg (веднъж дневно или разделени в 2 приема)	200 mg (веднъж дневно или разделени в 2 приема)
Съпътстваща терапия при пациенти, приемащи валпроат	25 mg през ден	25 mg (веднъж дневно)	50 mg (веднъж дневно или разделени в 2 приема)	100 mg (веднъж дневно или разделени в 2 приема) Максимална дневна доза: 200 mg
При пациенти, приемащи ензим-индуциращи медикаменти без валпроат. Тази схема на дозиране се прилага при: – фенитоин – карбамазепин – фенобарбитал – примидон – други индуктори на глюкуронирането на ламотригин	50 mg (веднъж дневно)	100 mg (разделени в два приема)	200 mg (разделени в два приема)	300 mg дневно, разделени в два приема, до 400 mg дневно в 7-мата седмица на лечението



Таблица 4: Калибриране на дозирането на ламотригин при пациенти с биполарни разстройства при наличие на прекъсване на лечението с психотропни средства.

	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 и нататък
Прекъсване на лечението с психотропни или антиепилептични средства, при които фармакокинетичните взаимодействия с ламотригин не са известни (напр. литий, бупропион, оланзапин, окскарбазепин)	Продължава се с текущата доза ламотригин. Дневна доза: 100 – 400 mg		
След прекъсване на валпроат	Текущата доза ламотригин 100 до 200 mg дневно	Текущата доза ламотригин 100 до 200 mg дневно. Максимална дневна доза 100-400 mg дневно	
След прекъсване на лечение с ензим-индуциращи медикаменти (в зависимост от стартовата доза). Тази схема на дозиране се прилага при: – фенитоин – карбамазепин – фенобарбитал – примидон – други индуктори на глюкуронирането на ламотригин	400 mg 300 mg 200 mg	300 mg 225 mg 150 mg	200 mg 150 mg 100 mg

Таблица 5: Корекции в дозирането на Ламотригин при пациенти над 18 години с биполарни разстройства след съпътстваща терапия с други медикаменти:

	Поддържаща доза ламитригин	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3 и след това
Допълваща терапия към психотропни или други антиепилептични средства, при които фармакокинетичните взаимодействия с ламотригин не са известни (напр. литий, бупропион, оланзапин, окскарбазепин)	Продължава се с текущата доза ламотригин. Дневна доза: 100 – 400 mg			
След съпътстващо лечение с валпроат (в зависимост от дозата ламотригин)	100-200 mg	100 mg	Продължава се с текущата доза ламотригин от 100 mg дневно.	
	300 mg	150 mg	Продължава се с текущата доза ламотригин от 150 mg дневно.	
	400 mg	200 mg	Продължава се с текущата доза ламотригин от 200 mg дневно.	
След съпътстващо лечение с ензим-индуциращи медикаменти и без валпроат (в зависимост от стартовата доза). Тази схема на дозиране се прилага при: – фенитоин – карбамазепин – фенобарбитал – примидон – други индуктори на глюкуронирането на ламотригин	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg

При клинични изпитания не е наблюдавано увеличение на случаите, вида и тежестта на страничните ефекти след внезапно прекъсване на лечението с ламотригин.



Жени и хормонална контрацепция

(а) начало на терапия с ламотригин при пациентки, приемащи хормонални контрацептиви - Нарастването на дозата следва препоръките от Табл. 1 за епилепсия и Табл. 3 за биполярни разстройства.

(б) Започване на прием на хормонални контрацептиви при пациентки, приемащи ламотригин

При жени, които НЕ приемат индуктори на глюкуронидирането от типа на фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон или рифампицин, може да се наложи поддържащата доза ламотригин да се увеличи двукратно в зависимост от клиничния отговор. При жени, които приемат ламотригин в допълнение на индуктори на глюкуронидирането, е възможно да не се налага корекция на дозата.

(в) прекъсване на хормоналната контрацепция при пациентки, приемащи ламотригин
При жени, които НЕ приемат индуктори на глюкуронидирането, може да се наложи поддържащата доза на ламотригин да се понижи с до 50% в зависимост от клиничния отговор. При жени, които приемат ламотригин в допълнение на индуктори на глюкуронидирането, е възможно да не се налага корекция на дозата.

Пациенти в напреднала възраст

Не са необходими корекции на препоръчвания дозов режим. Фармакокинетиката на ламотригин в тази възрастова група не се различава значително от фармакокинетиката в останалите възрасти.

Чернодробни увреждания

Тъй като ламотригин се метаболизира в черния дроб, при пациенти с чернодробна недостатъчност може да се наложи корекция на дозата.

Бъбречни увреждания

При пациенти с бъбречни увреждания е необходимо внимание. При пациенти в крайна степен на бъбречна недостатъчност плазмените концентрации на ламотригин не са променени значително. Въпреки това се очаква натрупване на глюкуронидния метаболит. Затова е необходимо внимание при лечението на пациенти с бъбречна недостатъчност.

Бременни и родилки

Вероятно ще е необходимо калибриране на дозата при бременни и родилки.

4.3 Противопоказания

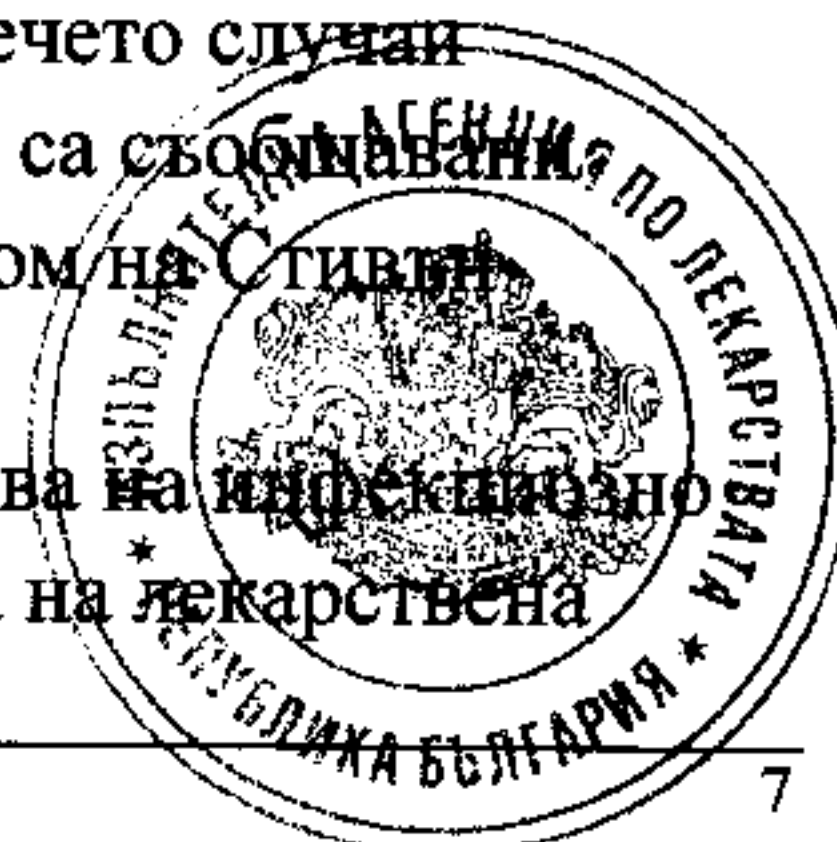
Ламал е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към ламотригин или някое от помощните вещества

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кожни обриви

Съобщавано е за странични реакции от страна на кожата, които са се появявали през първите 8 седмици след започване на лечение с ламотригин. В повечето случаи обривите са леки и преминаващи от само себе си, но макар и рядко са съобщавани сериозни животозастрашаващи кожни обриви, включително синдром на Стивън-Джонсън и токсична епидермална некролиза.

При деца появата на обрив може погрешно да се разчете като проява на инфекциозно заболяване; лекарят трябва да има пред вид вероятността от проява на лекарствена



реакция при деца под формата на обрив и повишена температура през първите осем седмици на лечението.

В допълнение рискът от поява на обрив в голяма степен е свързан с:

- високи начални дози ламотригин и надвишаване на препоръчаната стъпка за нарастване на дозата;
- съпътстващо лечение с валпроат.

Всички пациенти (възрастни и деца), при които се появят обриви, трябва внимателно да се преценят и приемът на ламотригин да се преустанови веднага, освен в случаите, когато е безспорно, че обривът не е свързан с лекарството. Лечението с ламотригин не бива да се започва отново при пациенти с доказана свръхчувствителност.

Съобщавано е за обриви както част от синдрома за свръхчувствителност, свързан с различни по тежест и клинична картина системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, оток на лицевите тъкани и промени в лабораторните показатели на кръвта и чернодробните функции. Синдромаът показва широк спектър на клинична тежест и може, макар и рядко, да прогресира до дисеминирана интравазална коагулация (ДИК-синдром) и мултиорганна недостъпност. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност (повишена температура, лимфаденопатия) могат да са налице и без видим обрив. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да търсят незабавно медицинска помощ при поява на симптоми на свръхчувствителност. Ако такива симптоми се появят, пациентът трябва да бъде преценен веднага и лечението с ламотригин да се преустанови.

Трябва да се предостави специализиран съвет при жени в детеродна възраст по отношение на контрацепцията.

Жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни алтернативни нехормонални методи на контрацепция.

Ефект на хормоналната контрацепция върху ефективността на ламотригин:

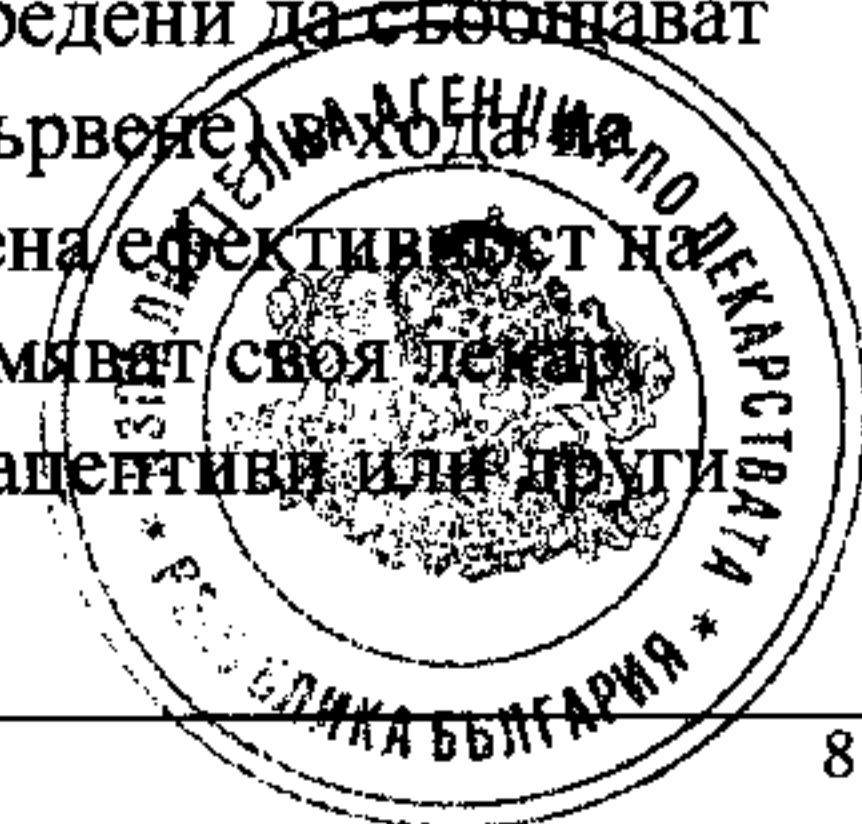
При едновременно приемане на орални контрацептиви системните концентрации на ламотригин се понижават приблизително наполовина. Това може да доведе до понижен епилептогенен праг при жени с постоянна доза ламотригин при започване на орална контрацепция, или до проява на странични ефекти при преустановяване на оралната контрацепция. В такива случаи е необходима корекция на дозата.

Ефектите при едновременния прием на други хормонални контрацептиви и на хормон заместителна терапия не са изучени; фармакокинетичните параметри на ламотригин могат да се повлияят по подобен начин.

Ефект на ламитригин върху ефективността на хормоналната контрацепция

Плазмените концентрации на ламотригин може да се променят, ако той се приема едновременно с етинил естрадиол.

При започване на лечение с ламотригин жените трябва да се консултират за начина на контрацепция като се препоръчват алтернативни нехормонални начини за предпазване от забременяване. Хормоналните контрацептиви трябва да се използват само ако липсва друга алтернатива. Ако оралната контрацепция е избрана като единствен начин за предпазване от забременяване, жените трябва да бъдат предупреждени да съобщават веднага, ако забележат промени в менструацията (напр. обилно кървене), когато приемане на ламотригин, тъй като това може да е белег на намалена ефективност на контрацепцията. Жените, приемащи ламотригин, трябва да уведомяват своя лекар, когато планират да спрат или да започнат прием на орални контрацептиви или други женски полови хормони.



Дихидрофолат редуктаза

Ламотригин е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата, откъдето следва възможността да се намесва в метаболизма на фолата при продължителна терапия. Независимо от това при продължителна терапия ламотригин не предизвиква значителни отклонения в нивото на хемоглобина, средния обем на еритроцита или на плазмената или еритроцитна концентрация на фолата до 1 година и на еритроцитната концентрация на фолата до 5 години.

Чернодробна недостатъчност

Тъй като ламотригин се метаболизира в черния дроб, при пациенти с чернодробна недостатъчност може да се наложи коригиране на дозата.

Бъбречна недостатъчност

Необходимо е внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност плазмените концентрации на ламотригин не се променят значително. Независимо от това може да се очаква акумулиране на глюкуронидни метаболити. Затова е необходимо внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Употерба при пациенти с епилепсия:

Както и при други антиепилептични средства рязкото прекъсване на приема на Ламал може да провокира възстановяване на припадъците. Освен в случаите, когато от съображения за сигурност (например поява на обриви) се налага рязко преустановяване на приема, ламотригин се спира чрез постепенно намаляване на дозата за период от 2 седмици.

В хода на клиничните изпитания на ламотригин, използван като допълваща терапия, много рядко е съобщавано за смъртни случаи последващи бързо прогресиране на болестта с проява на статус епилептикус, рабдомиолиза, мултиорганна дисфункция и дисиминирана интравазална коагулация. Приносът на ламотригин за тези състояния остава да се проучва.

АЕЛ и суицидно поведение

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при употребата на ламотригин.

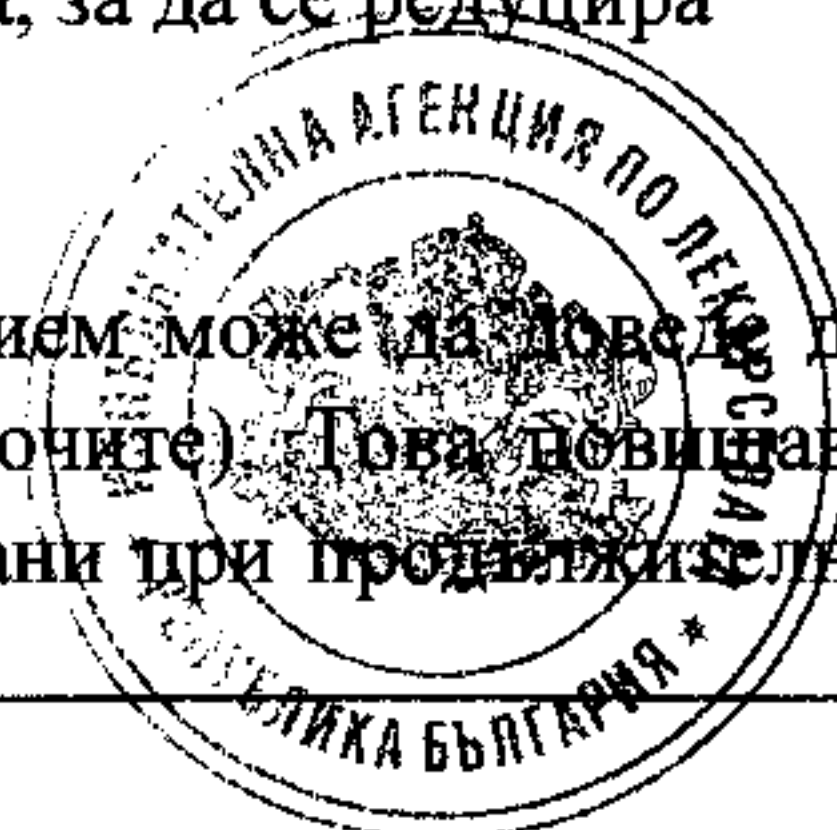
Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Употреба при пациенти с биполярни разстройства:

Вероятността за суицидни опити е присъща за биполярните разстройства, затова е необходимо близко наблюдение на високо-рисковите пациенти в хода на медикаментозното лечение. Прескрипциите за ламотригин трябва да бъдат за възможно най-малки количества, придружени от близки грижи за пациента, за да се редуцира риска от предозиране.

Нагруване в очите и други меланин-съдържащи тъкани

Тъй като ламотригин се свързва с меланин, дълготрайният прием може да доведе до акумулиране на лекарството в богатите на меланин тъкани (очите). Това повишава възможността ламотригин да окаже токсичен ефект в тези тъкани при продължителна



употреба.

Следователно въпреки че липсват специални препоръки за периодични прегледи при офталмолог, не бива да се забравя възможността от ефект върху очите при продължителна употреба.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ензимите, отговорни за метаболизирането на ламотригин, са UDP-глюкоронил трансферазите. Няма преки доказателства, че ламотригин предизвиква клинично значима индукция или инхибиция на чернодробните оксидативни метаболизиращи ензими и няма вероятност да се появят взаимодействията между ламотригин и лекарствата, метаболизирани от цитохром Р450. Ламотригин може да индуцира собствения си метаболизъм, но ефектът е незначителен и няма вероятност да предизвика съществени клинични последици.

Ефект на други лекарства върху глюкуринилирането на ламотригин

Лекарства, които значително инхибират глюкуронидирането на ламотригин	Лекарства, които значително индуцират глюкуронидирането на ламотригин	Лекарства, които не инхибират или индуцират значително глюкуринилирането на ламотригин
- валпроат	- карбамазепин; - фенитоин; - примидон; - фенобарбитал; - рифампицин; - комбинацията етинилестрадиол/левоноргестрел	- Оланзапин, - Окскарбазепин

Противоепилептичните средства, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), усилват метаболизма на ламотригин и може да се наложи увеличаване на дозата.

Натриев валпроат, инхибира глюкуринилирането на ламотригин, понижава неговия метаболизъм и води до почти двукратно удължаване на средния полуживот на ламотригин.

Въпреки че е съобщавано за промени в плазмените концентрации на други противоепилептични средства, контролираните изследвания не са разкрили доказателства, че ламотригин повлиява плазмените концентрации на съпътстващите противоепилептични медикаменти. Резултати от изследвания ин витро показват, че ламотригин не измества другите противоепилептични средства от свързващите места на плазмените белтъци.

Има съобщения за прояви от страна на централната нервна система, включващи главоболие, гадене, замъглено зрение, замаяност, двойно виждане и атаксия при пациенти, започващи прием на ламотригин в хода на лечение с карбамазепин.

Оплакванията обикновено отзвучават при понижаване на дозата карбамазепин.



Взаимодействия с орални контрацептиви (ефект на оралните контрацептиви спрямо ламотригин):

Системната концентрация на ламотригин се понижава приблизително наполовина при едновременно приемане на орални контрацептиви. Това може да доведе до понижен епилептогенен праг след започване на прием на орални контрацептиви или до проява на странични ефекти след преустановяване на приема на оралните контрацептиви. В такива случаи може да се наложат корекции на дозата ламотригин.

Ефектът на други хормонални контрацептиви или хормонзаместителна терапия не е изучен, но се очаква да е подобен.

Ефект на ламотригин върху ефективността на хормоналната контрацепция:

Плазмените нива на ламотригин може да се променят (да се понижат или повишат), ако се приема едновременно с етинил естрадиол.

При започване на лечение с ламотригин жените трябва да се консултират за начина на контрацепция като се препоръчват алтернативни нехормонални начини за предпазване от забременяване. Хормонални контрацептиви трябва да се използват само при липса на друга алтернатива. Ако оралната контрацепция е избрана като единствен начин за предпазване от забременяване, жените трябва да бъдат предупредени да съобщават веднага, ако забележат промени в менструацията (напр. обилно кървене) в хода на приемане на ламотригин, тъй като това може да е белег на намалена ефективност на контрацепцията. Жените, приемащи ламотригин, трябва да уведомяват своя лекар, когато планират да спрат или да започнат прием на орални контрацептиви или други женски полови хормони.

Дихидрофолат редуктазата

Ламотригин инхибира дихидрофолат редуктазата, затова е необходимо внимание при едновременно приложение на други медикаменти, инхибиращи същия ензим (флуороурацин, метотрексат, пириметамин, триметоприм).

4.6 Бременност и кърмене

Фертилност

Приложението на ламотригин не е повлияло фертилитета в хода на изследванията на репродуктивността при животни.

Няма данни за ефекта на ламотригин върху фертилитета при човека.

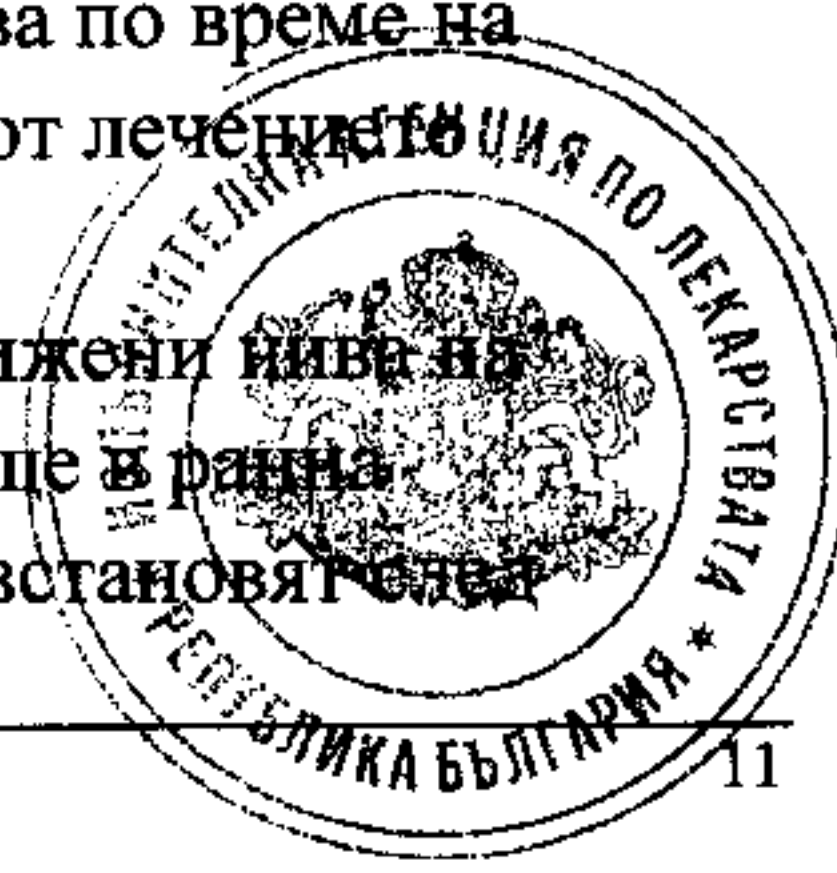
Тератогенност

Ламотригин е слаб инхибитор на дихидрофолат редуктазата. Съществува теоретичен риск от поява на малформации у плода при човека, когато майката е приемала фолатен инхибитор в хода на бременността. Но изследвания на репродуктивната токсичност на ламотригин при животни не показват тератогенен ефект при дози надвишаващи терапевтичните дози за човека.

Бременност

Данните за употребата на ламотригин по време на бременността са недостатъчни, за да се прецени неговата безопасност. Ламотригин не бива да се използва по време на бременност освен ако лекарят не прецени, че потенциалната полза от лечението превишава всеки възможен риск за развиващия се плод.

Физиологичните промени при бременност могат да доведат до понижени нива на ламотригин. Променените нива на ламотригин могат да настъпят още в ранна бременност, да продължат през цялата бременност и бързо да се възстановят след



раждането. Дозата на ламотригин не бива да се увеличава формално при бременност, а да се регулира при наличие на клинични основания. Контролът над припадъците по време на бременността може да наложи увеличаване на дозата, въпреки че други фактори, в това число повръщане, също трябва да се имат пред вид, ако ходът на терапията се влоши. *След раждане* може да се наложи намаляване на дозата, за да се избегне токсичността. Жените, лекуващи се с ламотригин, трябва да се наблюдават внимателно по време на бременността и след раждане.

Лактация

Данните за употребата на ламотригин по време на кърмене са ограничени. Предварителни данни показват, че ламотригин преминава в майчиното мляко в концентрации, съставляващи около 40-60% от плазмената концентрация. В съобщения малък брой кърмачета серумните концентрации на ламотригин са достигнали нива, при които могат да се очакват фармакологични ефекти. Потенциалната полза от кърменето трябва да се прецени съответно потенциалния риск от нежелани ефекти у кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При клинични изпитания с ламотригин се съобщава за поява на нежелани неврологични ефекти като замаяност и двойно зрение. Тъй като са налице индивидуални вариации в отговора към всички противоепилептични средства пациентите трябва да се консултират с техния лекар за специфичните аспекти при шофиране и епилепсия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможните нежелани лекарствени реакции, за които е съобщавано, са класифицирани съгласно системно-органна класификация. Възприета е следната честота на нежеланите лекарствени реакции: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не чести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000) и много редки (<1/10,000), (вкл. изолирани съобщения).

Ефектите са разделени в две групи: специфични при епилепсия и при биполярни разстройства.

Епилепсия

Нарушения на кръвта и лимфната система

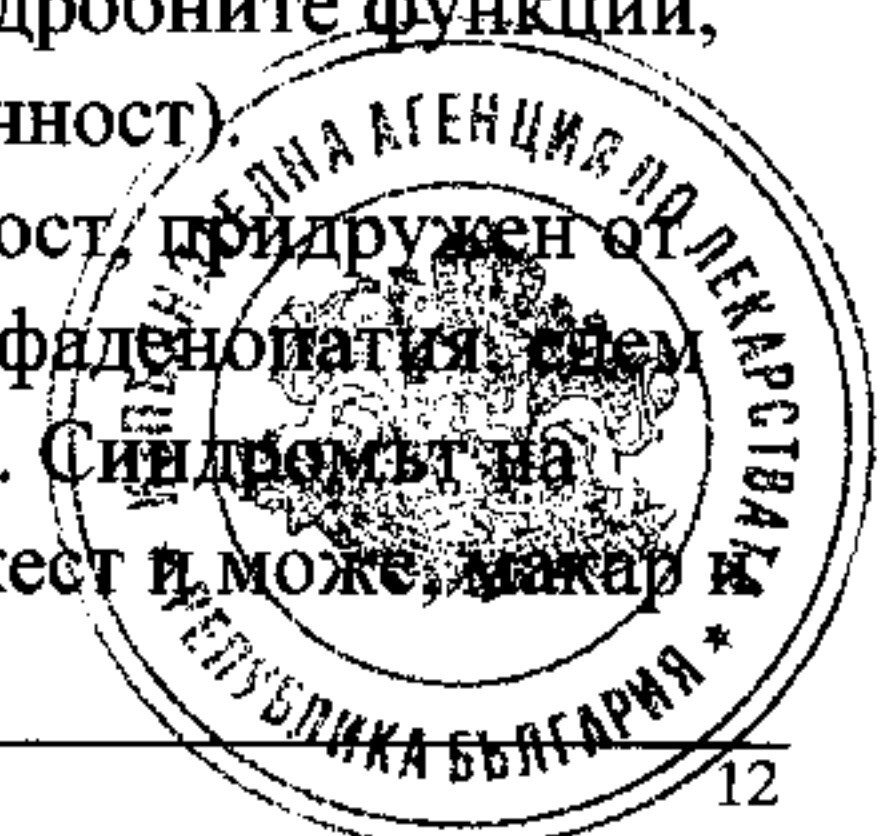
Много рядко: неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластична анемия и агранулоцитоза.

Хематологични отклонения могат да са асоциирани или не със синдрома на свръхчувствителност.

Нарушения на имунната система

Много рядко: синдром на свръхчувствителност (свързан с различна изява, включваща треска, лимфаденопатия, оток на лицето, промени в кръвта и чернодробните функции, дисиминирана интравазална коагулация и мултиорганна недостатъчност).

Съобщавано е за обрив като част от синдрома на свръхчувствителност, придружен от разнообразни системни симптоми като повишена температура, лимфаденопатия, едем на лицевите тъкани и променени кръвни и чернодробни показатели. Синдромът на свръхчувствителност се проявява в широк спектър на клинична тежест и може, макар



рядко, да доведе до дисиминирана интравазална коагулация (ДИК) и мултиорганна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност (повишена температура, лимфаденопатия) може да са налице дори и без видим обрив. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да търсят незабавно медицинска помощ при поява на подобни симптоми. При такава симптоматика пациентът се преценява незабавно с оглед преустановяване на приема на ламотригин, ако не е налице друга причина за състоянието.

Психични нарушения

Често: раздразнителност.

Необичайно: агресивност.

Много рядко: тикове, халюцинации, объркване.

Нарушения на нервната система

Много често: главоболие, уморяемост.

Често: нистагъм, тремор, атаксия, сънливост или безсъние.

Много рядко: влошаване на симптомите на паркинсонова болест при пациенти с предшестваща паркинсонова болест, екстрапирамидни ефекти и хореоатетоза при пациенти с такова придружаващо състояние, зачестяване на припадъците.

Нарушения на очите

Много често: диплопия, замъглено зрение.

Рядко: конюнктивит.

Стомашно-чревни нарушения

Често: гадене, стомашно-чревен дискомфорт (включително повръщане и диария).

Хепато-билиарни нарушения

Много рядко: повишени стойности при чернодробни функционални тестове, чернодробна дисфункция, чернодробна недостатъчност.

Чернодробната дисфункция обикновено придружава реакциите на свръхчувствителност, но е съобщавано и за изолирани случаи без явни симптоми на свръхчувствителност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много често: обриви.

Рядко: синдром на Стивън-Джонсън.

Много рядко: токсична епидермална некролиза.

Съобщава се рядко за сериозни потенциално животозастрашаващи кожни обриви, синдром на Стивън-Джонсън и токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

Въпреки че мнозинството пациенти се възстановяват напълно след преустановяване на приема на лекарството, при някои от тях остават необратими белези и са наблюдавани редки смъртни случаи.

В допълнение цялостният риск от обриви е силно свързан с :

- високи начални дози ламотригин и превишаване на препоръчаното постепенно увеличение на дозата.

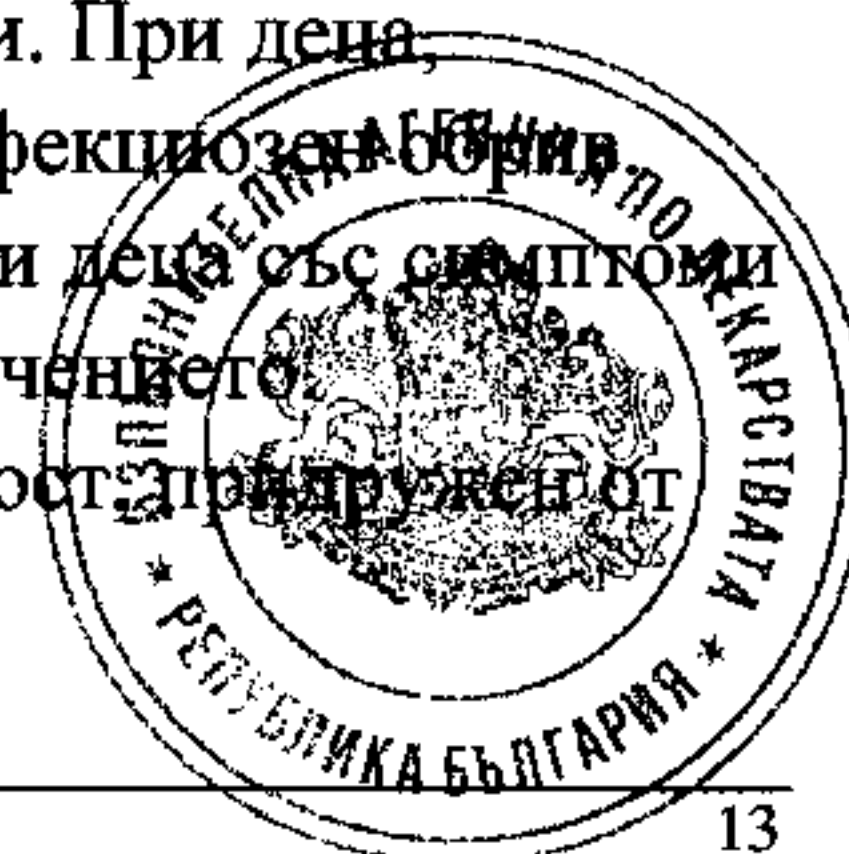
- едновременна употреба на валпроат.

Рискът при деца под 12 години е по-висок, отколкото при възрастни. При деца,

началните прояви на обрив могат погрешно да се преценят като инфекциозен обрив.

Лекарят трябва да прецени вероятността от лекарствена реакция при деца със симптоми на обрив и повишена температура през първите осем седмици от лечението.

Съобщавано е за обрив като част от синдрома на свръхчувствителност, придружен от разнообразни системни симптоми.



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много рядко: лупус-подобни реакции.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често: уморяемост

Биполярни разстройства

Нарушения на нервната система

Много често: главоболие.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много рядко: обриви.

Рядко: синдром на Стивън-Джонсън.

Често: възбудимост, сънливост, уморяемост.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Често: артралгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често: болки и болки в гърба.

4.9 Предозиране

Белези и симптоми

Съобщавано е за остър прием на дози, надвишаващи 10-20 пъти максималната терапевтична доза. Предозирането е довело до проява на симптоматика, включваща нистагъм, атаксия, нарушено съзнание и кома.

Лечение

В случай на предозиране пациентът се приема в болница, за да му се осигури подходящата поддържаща терапия. При необходимост се назначава стомашно промиване.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептични средства, АТС код: N03AX09

Начин на действие

Резултатите от фармакологичните изследвания предполагат зависим от употребата блокер на волтажните натриеви канали. Ламотригин води до зависимо от употребата и волтажа блокиране на продължително повтарящата се възбуда в невроните и инхибира патологичното освобождаване на глутамат (аминокиселината, играеща ключова роля в генерирането на епилептичния припадък), както и инхибира глутамат-предизвиканото избухване на акционни потенциали.



5.2 Фармакокинетични свойства

Ламотригин бързо и напълно се абсорбира през червата без да преминава значителен метаболизъм през първата фаза. Пикови плазмени концентрации се достигат приблизително 2.5 часа сле прием през устата. Времето за достигане на максимална концентрация слабо се забавя при прием след хранене, но степенгта на абсорбция не се повлиява. Свързването с плазмените протеини е около 55%. Обемът на разпределение е 0.92 до 1.22 l/kg.

Средният клирънс при стедистейт за здрави възрастни пациенти е 39 ± 14 ml/min. Клирънсът на ламотригин е предимно метаболитен с последваща елиминация на глюкоронид-конюгирани молекули в урината. По-малко от 10% се екскретира непроменен в урината. Само около 2% се екскретират чрез фекалиите. Клирънсът и полуживотът не зависят от дозата. Средният полуживот на елиминация при здрави възрастни е 24 до 35 часа. Уридиндифосфат-глюкуронил трансферазите са ензимите, отговорни за метаболизма на ламотригин.

Ламотригин индуцира в умерена степен собствения си метаболизъм в зависимост от дозата. Въпреки това няма доказателства, че той повлиява фармакокинетиката на други противоепилептични средства и данните сочат, че няма вероятност да възникнат взаимодействия между ламотригин и лекарствата, метаболизиращи от ензимите на цитохром P450.

Полуживотът на ламотригин значително се повлиява от съпътстващата терапия. Средният му полу-живот намалява до приблизително 14 часа, когато се приема заедно с ензимни индуктори като карбамазепин и фенитоин и се удължава средно до приблизително 70 часа, когато се приема само със натриев валпроат.

Деца:

Клирънсът, съобразен с телесната маса, е по-висок при деца до 12 години, отколкото при възрастни, като най-високите стойности са при деца под 5-годишна възраст.

Полуживотът на ламотригин най-общо е по-къс при деца, отколкото при възрастни със средна стойност от около 7 часа, когато е приеман заедно с ензимни индуктори като карбамазепин и фенитоин и единствено достига средни стойности от 45 до 50 часа, когато е приеман заедно с натриев валпроат.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на ламотригин в тази възрастова група не се различава значително от останалите възрастни пациенти.

Чернодробна недостатъчност

Тъй като ламотригин се метаболизира в черния дроб, може да се наложи корекция на дозата при чернодробна недостатъчност.

Бъбречна недостатъчност

Необходимо е внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с крайна степен на бъбречна недостатъчност плазмените нива на ламотригин не са се променяли значително. Все пак трябва да се очаква акумулация на глюкуронидния метаболит. Затова е необходимо внимание при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенно действие

Резултатите от широкообхватни тестове за мутагенност показват, че ламотригин не представлява генетичен риск за човека.

Канцерогенно действие

Ламотригин не е показал канцерогенно действие при продължителни изследвания на мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев карбонат
Алуминиево-магнезиев силикат
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Слабо-заместена хидроксипропилцелулоза
Повидон
Целулоза, микрокристална
Захарин натрий
Овкусител касис
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 (три) години

6.4 Специални условия на съхранение

Този медицински продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Ламал 25 mg - блистери от PVC, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 30 таблетки (3 блистера x 10 таблетки Ламал 25 mg), в кутия, придружени от листовка за пациента.

Ламал 50 mg - блистери от PVC, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 30 таблетки (3 блистера x 10 таблетки Ламал 50 mg), в кутия, придружени от листовка за пациента.

Ламал 100 mg - блистери от PVC, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 30 таблетки (2 блистера x 15 таблетки Ламал 100 mg), в кутия, придружени от листовка за пациента.

Ламал 200 mg - блистери от PVC, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 30 таблетки (2 блистера x 15 таблетки Ламал 200 mg), в кутия, придружени от листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Алкалоид" ЕООД
ж.к. "Мотописта" 2,
ул. "Рикардо Вакарини" № 2, ет.3, ап.10
гр.София 1404, Р. България
tel. +359 2 80 81 081
fax. +359 2 95 89 367
e-mail: office@alkaloid.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2008

