

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ ..... <u>У 117-20, 29.01.09</u> .....
Одобрено: <u>28/09.12.08</u> .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Gerolamic 25 mg dispersible tablets  
Gerolamic 50 mg dispersible tablets  
Gerolamic 100 mg dispersible tablets  
Gerolamic 200 mg dispersible tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества виж. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки.

Героламик 25 mg, 50 mg, 100 mg и 200 mg диспергиращи се таблетки: бели до тъмно бели, кръгли, плоски, с надпис 25, 50, 100 или 200 от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични индикации

##### Епилепсия

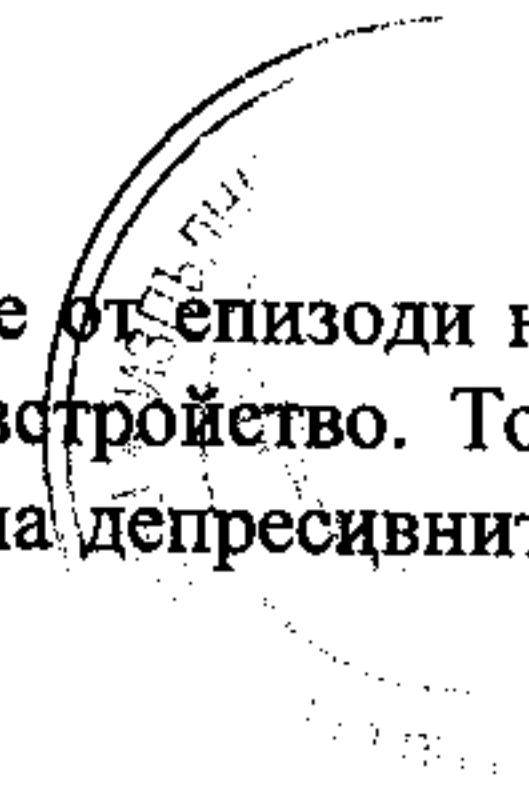
*Възрастни:* Монотерапия или допълваща терапия при прости парциални пристъпи, комплексни парциални пристъпи, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци, първично генерализирани тонично-клонични припадъци.

*Деца:* Добавъчна терапия при прости парциални пристъпи, комплексни парциални пристъпи, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци, първично генерализирани тонично-клонични припадъци. Героламик 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 Героламик като допълваща терапия, то е възможно отнемането на другото антиепилептично лекарство и продължаване на лечението като монотерапия с Героламик.

##### Биполярно афективно разстройство

*Възрастни* ( на и над 18 години ) Героламик 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 Героламик при монотерапия е 25 mg еднократно дневно за две седмици, последвана от 50 mg еднократно дневно за две седмици. По-нататък дозата трябва да нараства максимум с 50-100 mg на всеки 1-2 седмици, до получаване на оптимален отговор. Стандартната поддържаща доза, от която се получава оптимален отговор е 100-200 mg/дневно, приета еднократно или на две отделни дози. Някои пациенти изискват 500 mg/дневно Героламик за проява на търсения ефект.

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

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

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 Героламик е 25 mg *през ден* за първите две седмици, последвано от 25 mg дневно за следващите две седмици. По-нататък дозата трябва да се покачва с максимум 25-50 mg на всеки 1-2 седмици до постигане на оптимален отговор. Средната дневна поддържаща доза, необходима за постигане на оптимален клиничен отговор е 100-200 mg, приета наведнъж или разделена на два приема.

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

Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с ламотрижин (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 Героламик за възрастни и деца над 12 години при комбинирана терапия.

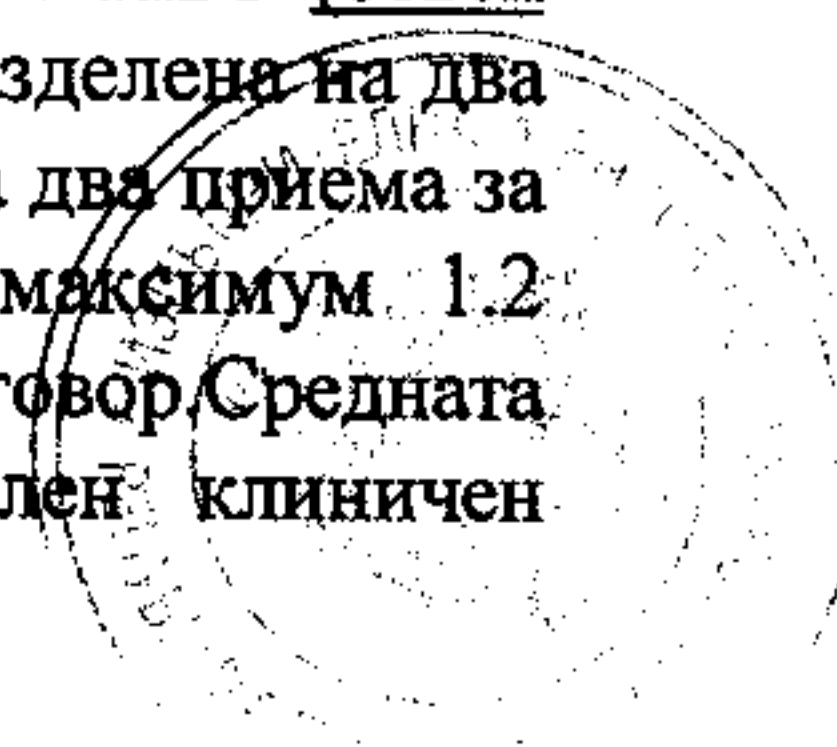
Комбинирана терапия	Седмици 1 +2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Валпроат с/без други ПЕС	12,5 mg (приемане на 25 mg през ден)	25 mg (еднократен дневен прием)	100-200 mg (еднократно дневно или на два приема)  До достигане на поддържаща доза, увеличаване с 25-50 mg на всеки 1-2 седмици
ПЕС - ензимни индуктори* с/без други ПЕС (без валпроат)	50 mg (еднократен дневен прием)	100 mg (на два дневни приема)	200-400 mg (на два дневни приема)
* phenytoin, carbamazepine, phenobarbital и primidone			До достигане на поддържаща доза, увеличаване със 100 mg на всеки 1-2 седмици

Заб. Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с ламотрижин, 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 Героламик е 0.15 mg/ kg телесно тегло/ еднократно дневно за две седмици, последвано от покачване на 0.3 mg/ kg телесно тегло/ еднократно дневно за две седмици. По-нататък дозировката трябва да се увеличава с максимум 0.3 mg/ kg 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 mg/kg/дневно - еднократно или разделена на два приема; максималната доза не трябва да надвишава 200 mg/дневно.

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



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

Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с ламотрижин (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 Героламик за деца между 2 и 12 години при комбинирана терапия (обща дневна доза в mg/kg телесно тегло/дневно).

Комбинирана терапия	Седмици 1 +2	Седмици 3 + 4	Обичайна поддържаща доза
Валпроат с/без други ПЕС	0,15 mg/kg (еднократно дневно)	0,3 mg/kg (еднократно дневно)	0,3 mg/kg нарастване на всеки 1-2 седмици до достигане на поддържаща доза от 1-5 mg/kg (еднократно дневно или на два приема), до максимална доза от 200 mg/дневно
ПЕС - ензимни индуктори* с/без други ПЕС (без валпроат)  * phenytoin, carbamazepine, phenobarbital и primidone	0,6 mg/kg (на два дневни приема)	1,2 mg/kg (на два дневни приема)	1.2 mg/kg нарастване на всеки 1 - 2 седмици до достигане на поддържаща доза от 5- 15 mg/kg (на два приема), до достигане на максимална доза от 400 mg/дневно



Заб. Пациенти, които приемат ПЕС, за които не са известни фармакокинетичните им взаимоотношения с ламотрижин, 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 ламотрижин при деца на възраст под две години.

*Общи препоръки при лечение на епилепсия:* При спиране на приема другото ПЕС, когато се извършва преход към монотерапия с Героламик или когато се добавя ново ПЕС към терапия, в която е включен Героламик, трябва да се имат пред вид възможните ефекти върху фармакокинетиката на ламотрижин. (Вж. 4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия).

#### Биполярни афективни разстройства

Ламотрижин 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 Героламик 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 ламотрижин 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 Героламик е 25 mg през ден за първите две седмици, последвано от 25 mg еднократно дневно за следващите две седмици. През петата седмица дозата трябва да бъде увеличена на 50 mg (на един или два приема за деня). Оптимален терапевтичен отговор обикновено се постига при поддържаща доза от 100 mg/дневно еднократно или разделена на два приема. В зависимост от клиничния отговор, дозата може да бъде повишена до 200 mg/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 Героламик е 50 mg/дневно за първите две седмици. По-нататък дозата се увеличава на 100 mg/дневно, разделена на два приема през следващите две седмици. През петата седмица дозата се увеличава на 200 mg/дневно, разделена на два приема. През шестата седмица дозата може да се увеличи на 300 mg/дневно. Оптимален терапевтичен отговор обикновено се постига при поддържаща доза от 400 mg/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 ламотрижин не са напълно изяснени или при монотерапия с ламотрижин.*

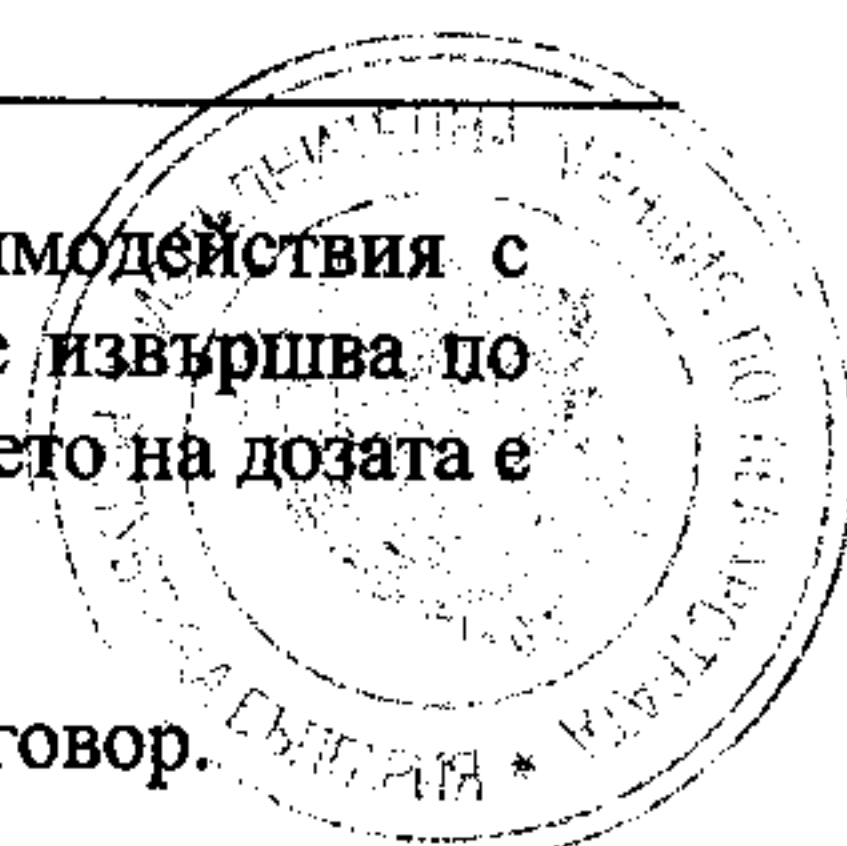
Прилагането на монотерапия с ламотрижин или едновременното прилагане с лекарства, с които ламотрижин би имал фармакокинетични взаимодействия, е в начална фаза. Дозата на Героламик е 25 mg еднократно дневно за две седмици, последвано през следващите две седмици от 50 mg еднократно дневно или разделени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

**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 mg (приемане на 25 mg през ден)	25 mg (еднократно дневно)	50 mg (еднократно дневно или на два приема)	100 mg (еднократно дневно или на два приема)  (максимум 200 mg/дневно)
Дозировка при едновременно прилагане с ензимни индуктори напр. carbamazepine, phenobarbitone, когато пациентът не приема валпроат	50 mg (еднократно дневно)	100 mg (разделени на два приема)	200 mg (разделени на два приема)	300 mg през 6-та седмица; увеличаване до 400 mg през 7-та седмица при нужда (разделени на два приема)
Дозирание при пациенти, които приемат лекарства (напр. литий, бупропион), чиито фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин не са напълно изяснени или при монотерапия с ламотрижин	25 mg (еднократно дневно)	50 mg (еднократно дневно или на два приема)	100 mg (еднократно дневно или на два приема)	200 mg (дозировката може да бъде между 100 и 400 mg)  (еднократно дневно или на два приема)

Заб. При пациенти, приемащи ПЕС, чиито фармакокинетични взаимодействия с ламотрижин 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 Героламик, психотропните лекарства могат да се спират по следните правила:

А) Прекъсване на лечението с ензимни инхибитори напр. валпроат. Поддържащата доза Героламик трябва да бъде удвоена и да се задържи след прекратяване приема на валпроат.

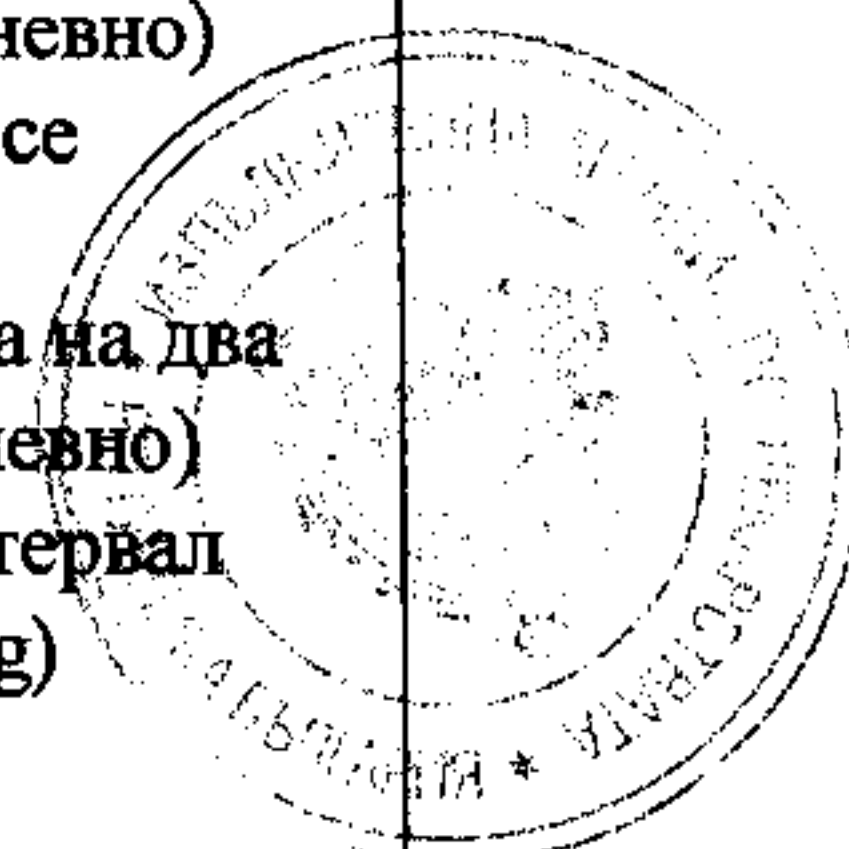
Б) Прекъсване на лечението с ензимни индуктори напр. carbamazepine, в зависимост от тяхната начална поддържаща доза.

Дозата на Героламик 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 Героламик 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 mg на седмица. С други думи, поддържащата доза може да нарасне от 100 mg/дневно до 200 mg/дневно през първата седмица	Достигнатата доза (200 mg/дневно) се задържа. (разделена на два приема дневно)	Достигнатата доза (200 mg/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 mg  300 mg  200 mg	300 mg  225 mg  150 mg	200 mg  150 mg  100 mg
С) Прекъсване на лечението с лекарства, чиито фармакокинетични взаимодействия с lamotrigine не са добре известни (напр. литий, бупропион)	Достигнатата поддържаща доза (200 mg/дневно) трябва да се задържи. (разделена на два приема дневно) (дозов интервал 100-400 mg)	Достигнатата поддържаща доза (200 mg/дневно) трябва да се задържи. (разделена на два приема дневно) (дозов интервал 100-400 mg)	Достигнатата поддържаща доза (200 mg/дневно) трябва да се задържи. (разделена на два приема дневно) (дозов интервал 100-400 mg)



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

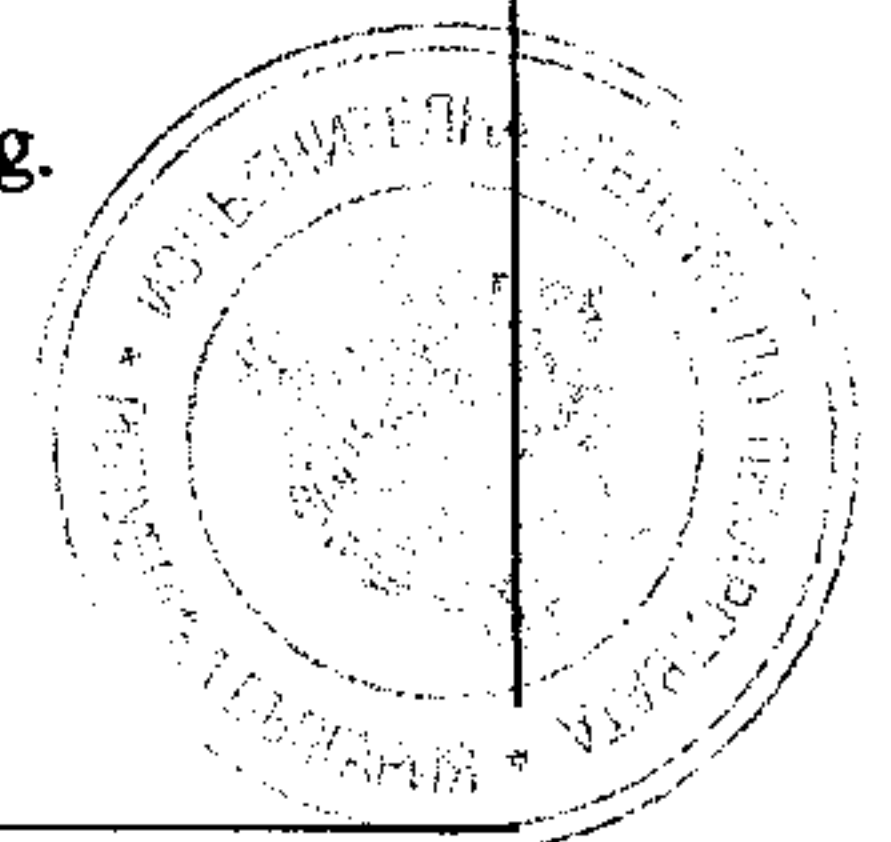
\*Дозата може да се увеличи при нужда до 400 mg/дневно.

**Коригиране на дозата на Ламотрижин при биполярни разстройства след добавяне на други лекарства.**

Няма достатъчно натрупан клиничен опит относно промяна дозата на ламотрижин 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 ламотрижин при биполярни разстройства след добавяне на други лекарства.**

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





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

### **Прекратяване на лечението с ламотрижин при пациенти с биполярни разстройства.**

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

#### **Деца (под 18 години)**

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

### **Приложение**

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

Ако изчислената доза ламотрижин (напр. при деца или пациенти с чернодробно увреждане) 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 ламотрижин в тази възрастова група не се различава съществено от останалата популация.

*Пациенти с чернодробно увреждане*. 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) чернодробно увреждане. Повишаващата и поддържащата доза трябва да бъдат съобразени с клиничния отговор.

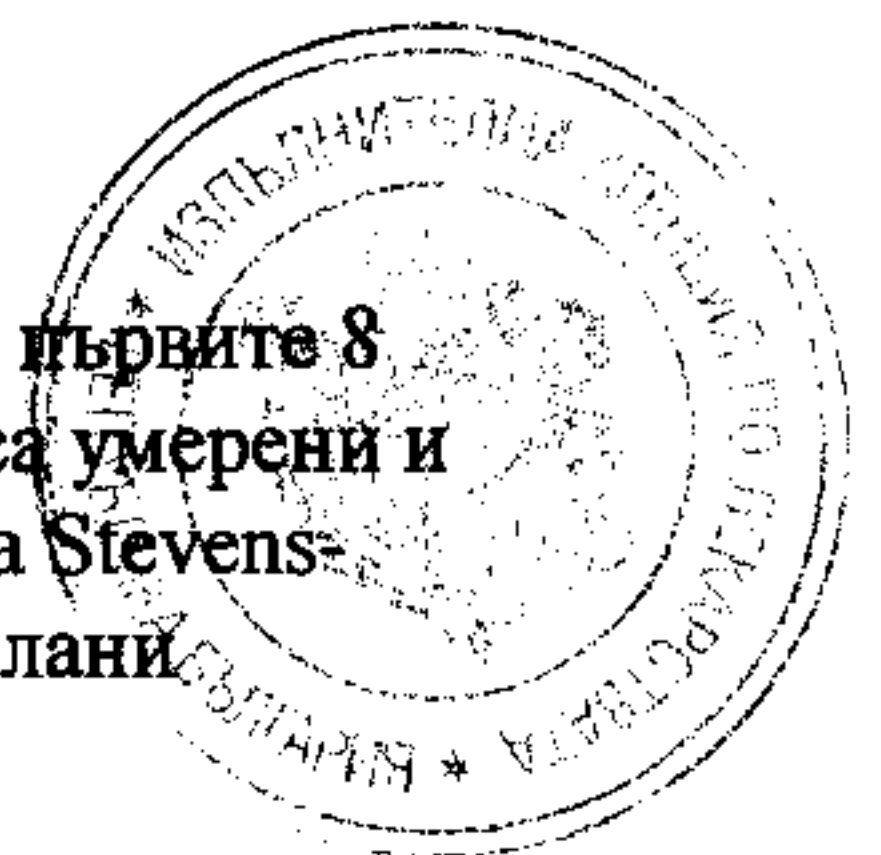
*Пациенти с бъбречно увреждане*. Много внимателно трябва да се подхожда към лечението на пациенти с бъбречно увреждане. При хора с крайна степен на бъбречно увреждане, началната доза ламотрижин трябва се определя по правилата за лечение с ПЕС. При пациенти със значително увредена бъбречна функция, поддържащата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

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към ламотрижин, 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 ламотрижин. 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 ламотрижин, 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:

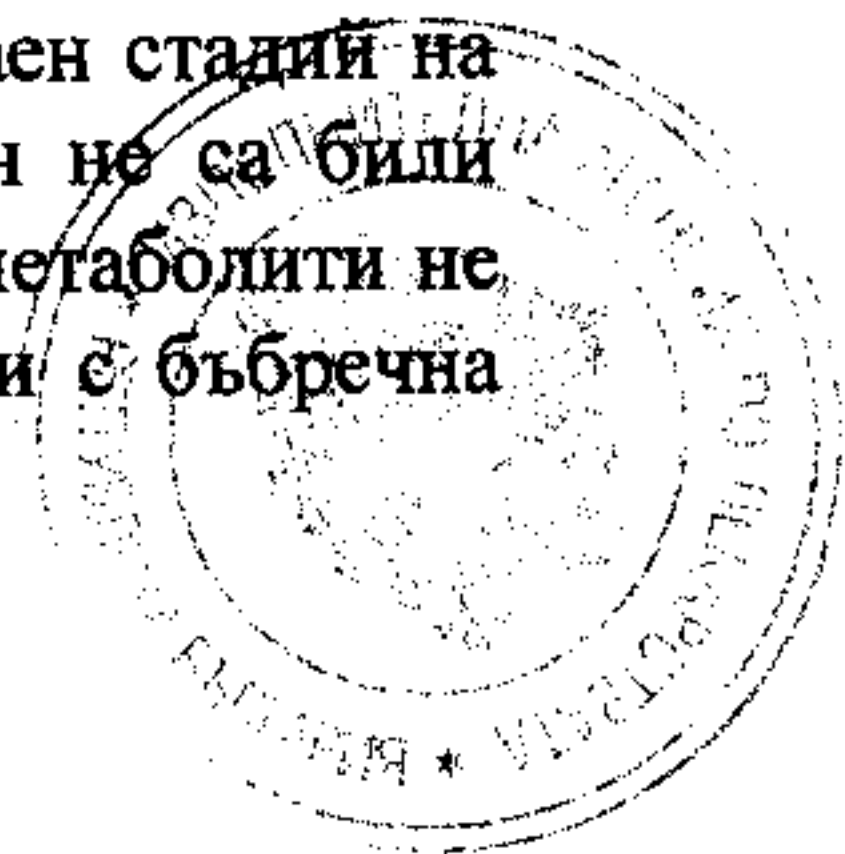
- висока начална доза ламотрижин и превишаващо препоръчаното нарастване на дозата в хода на лечението (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).
- Едновременно лечение с валпроат (Вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

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

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 Героламик да бъде прекратено, освен ако не се докаже друга етиология.

Ламотрижин е слаб инхибитор на dihydrofolate reductase, следователно съществува възможността за взаимодействие с фолатния метаболизъм при продължителна терапия. Обаче при продължителна терапия, ламотрижин 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 ламотрижин не са били променени съществено. Въпреки, че натрупване на глюкуронидните метаболити не е било наблюдавано, изисква се внимание при лечение на пациенти с бъбречна увреда.



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

### Епилепсия

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

В хода на натрупания клиничен опит от лечение с ламотрижин 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 ламотрижин 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.

При пациенти, лекувани с антиепилептици по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептици 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 ламотрижин.

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.

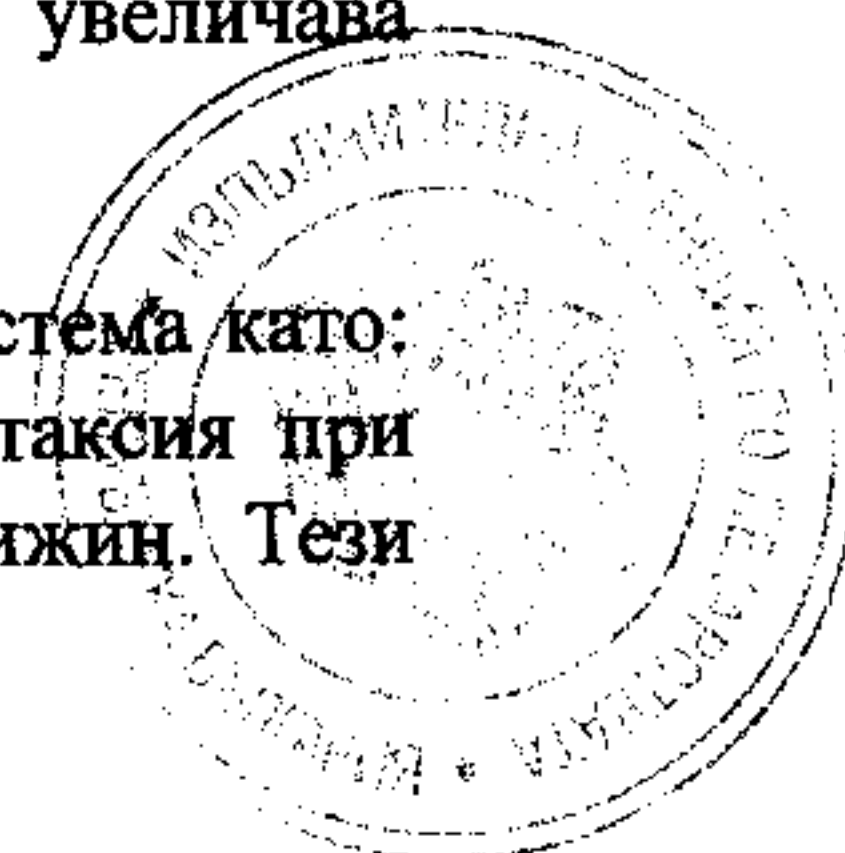
### **4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Няма данни, че ламотрижин потиска или усилва действието на чернодробните оксидативни лекарства-метаболизиращи ензими. Ламотрижин 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 ламотрижин 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 ламотрижин за чернодробните лекарства-метаболизиращи ензими, намалява метаболизма на ламотрижин и увеличава средния полуживот на ламотрижин около два пъти.

Съществуват съобщения за прояви от страна на централната нервна система като: главоболие, гадене, нарушено зрение, замайване, двойно виждане и атаксия при пациенти, които приемат carbamazepine в хода на лечение с ламотрижин. 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 ламотрижин да повлиява плазмените концентрации на съпътстващите ПЕС. Резултатите от проучвания *in vitro* показват, че ламотрижин 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 ламотрижин и в резултат на това нараства и нуждата от прилагане на по-високи дози. Едновременното прилагане на 100 mg/дневно ламотрижин с 2 г anhydrous lithium-glucosate 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 ламотрижин, увеличена е само ниската степен на AUC на ламотрижин-glucoronide.

*In vitro* инхибиторни експерименти са показали, че инкубацията на ламотрижин с amitrypyline, bupropion, clonazepam, fluoxetine, haloperidol или lorazepam водят само до минимални промени в продукцията на основния метаболит на ламотрижин - 2-N-glucoronide. Данни от проучвания върху хора показват, че метаболизма на bufaralol в чернодробните микрозоми, в резултат от прилагането на ламотрижин, 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 ламотрижин не се повлиява съществено от clozapine, phenelzide, risperidone, sertraline или trazodone.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

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

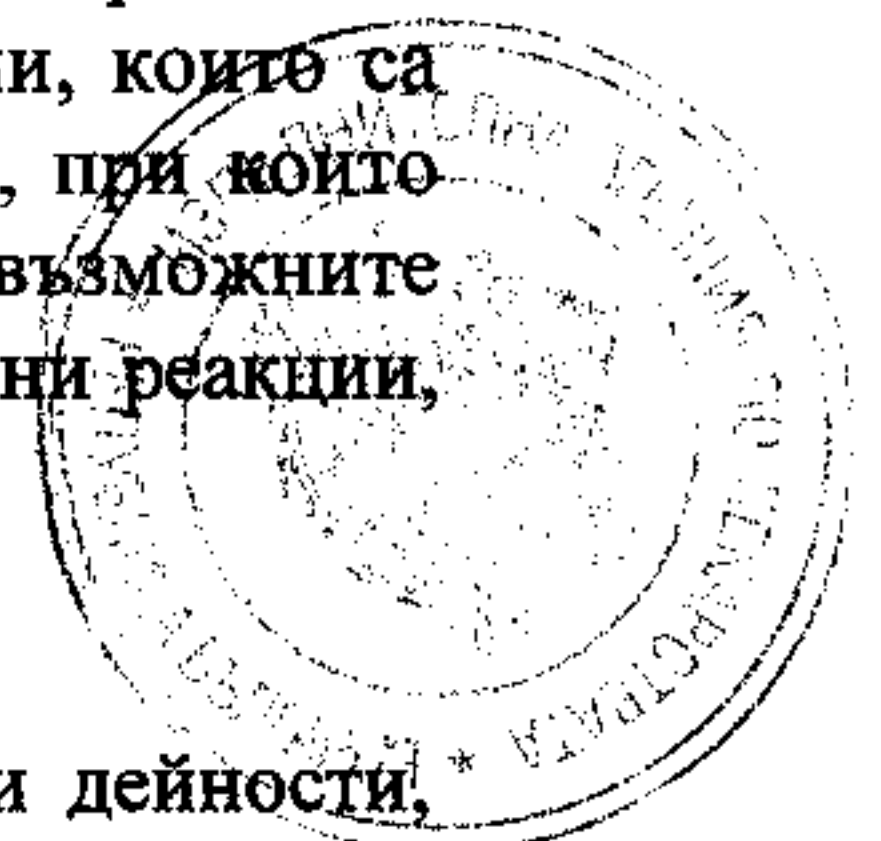
*Тератогенност.* Ламотрижин е слаб инхибитор на dihydrofolate reductase. Съществува теоретичен риск от малформации на плода при хора, когато майката е приемала фолатен инхибитор по време на бременността. Въпреки това, обаче, изследвания върху репродуктивната токсичност на ламотрижин при животни в дози,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

*Бременност.* Данните за оценка на ефектите на ламотрижин при бременност са недостатъчни. Ламотрижин 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 Ламотрижин по време на кърмене. Предварителните данни показват, че Ламотрижин преминава в кърмата в концентрации около 40-60% от серумните. При малък брой новородени, които са кърмени, серумните концентрации на Ламотрижин 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 ламотрижин 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 поотделно.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции във връзка с лечението на епилепсия и на биполярни разстройства са групирани поотделно. Когато се описва профила на страничните ефекти на ламотрижин, трябва да се имат пред вид и двете групи заболявания. Честота на нежеланите реакции: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000).

#### **Епилепсия**

##### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*При клинични проучвания с монотерапия*

Много чести - обрив.

*Други клинични проучвания*

Много чести - обрив.

Редки - Stevens-Johnson синдром

Много редки - токсична епидермална некролиза.

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

По-рядко се проявяват животозастрашаващи 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 ламотрижин 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).

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Много редки: 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).

#### **Нарушения на имунната система**

Много редки: 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 незабавна 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 Героламик да бъде прекратено, освен ако не се докаже друга етиология.

#### **Психични нарушения**

Чести - раздразнителност.

Нечести - агресия.

Много редки - лицев тик, халюцинации, обърканост.

#### **Нарушения на нервната система**

*При клинични проучвания с монотерапия*

Много чести - главоболие

Чести - сънливост, безсъние, виене на свят, тремор.

Нечести - атаксия.

#### *Други клинични проучвания*

Много чести - главоболие, виене на свят.

Чести - нистагъм, тремор, атаксия, сънливост, безсъние.

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

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

#### **Нарушения на очите**

Много чести - диплопия, размазано виждане.

Редки - конюнктивит.

#### **Стомашно-чревни нарушения**

*При клинични проучвания с монотерапия*

Чести - гадене.



*При други клинични проучвания*

Чести - гастро-интестинални разстройства (включващи гадене и диария).

#### **Хепато-билиарни нарушения**

Много редки: 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 изолирана проява без други симптоми на повишена чувствителност.

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Много редки - лупусо-подобни реакции.

#### **Общи симптоми**

Чести - уморяемост.

#### **Биполярни разстройства**

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

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*Клинични проучвания при биполарни разстройства*

Много чести - обриви.

Редки - Stevens-Johnson синдром.

От всички проведени клинични проучвания върху прилагане на ламотрижин 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 ламотрижин и 8% от тези, приемащи плацебо развиват обрив.

#### **Нарушения на нервната система**

*Клинични проучвания при биполарни разстройства*

Много чести - главоболие.

Чести –възбуда, сънливост, виене на свят.

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

*Клинични проучвания при биполарни разстройства*

Чести - артралгия.

#### **Общи симптоми**

*Клинични проучвания при биполарни разстройства*

Чести - 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,



## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиконвулсанти

АТС код: N03 AX09

до поява на голяма обратна промяна на настроението (депресия или мания), които *Механизъм на действие:*

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

*Фармакодинамични ефекти:*

При експерименти за оценка на лекарствените ефекти върху ЦНС резултатите, получени при дози от 240 mg ламотрижин (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 ламотрижин (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 ламотрижин 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 стабилизиращи на лечение с ламотрижин или комбинация на ламотрижин и психотропни средства, те са били рандомизирани в различни групи: ламотрижин (50, 200, 400 mg/дневно в една група, между 100 и 400 mg/дневно - в друга), литий (0.8-1.1 Meq/l) или плацебо, за максимум 72 седмици (18 месеца). Провеждало се непроменено поддържащо лечение 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 ламотрижин, в сравнение с тези на плацебо. По отношение на манийните/хипоманийни или смесени епизоди - няма статистически значими разлики между двете третирани 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 ламотрижин и плацебо.





## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ламотрижин 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 mg, 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/kg.

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

Средният steady-state клирънс при здрави възрастни е  $39 \pm 14$  мл/мин. Клирънсът на ламотрижин 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.

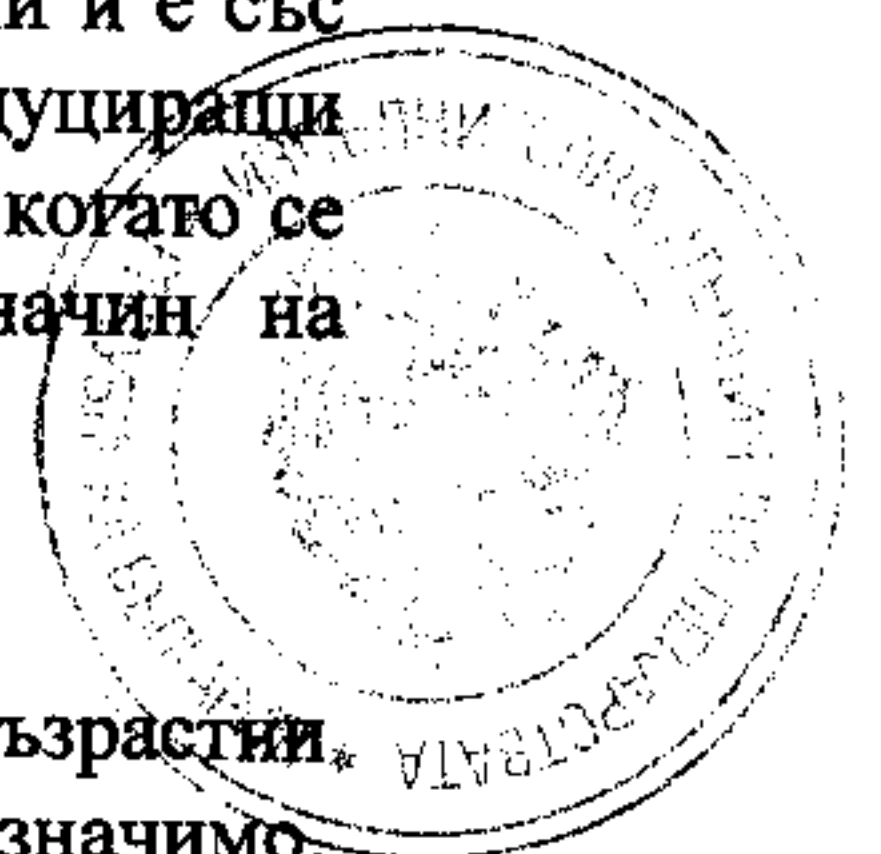
Полуживотът на ламотрижин се влияе в много голяма степен съпътстващото лечение. Средният полуживот се намалява до приблизително до 14 часа, когато се приемат ензимно-индуциращи лекарства като carbamazepine и phenytoin, а нараства средно до 72 часа, когато се прилага едновременно с натриев валпроат (Вж. 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 ламотрижин 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 ламотрижин 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 ламотрижин върху 12 здрави възрастни доброволци на възраст между 65 и 76 години и 12 млади здрави доброволци между 26 и 38 години, приемащи 150 mg еднократна доза, са показали среден плазмен клирънс с 37% по-нисък при възрастните. Като обобщение, средният клирънс при възрастни (0.39 мл-мин/kg) се намира в границите на стойностите на средният клирънс (0.31 до 0.65 мл/мин/kg), получени от 9 изследвания върху възрастни под 65 години след еднократно дозиране на 30 - 450 mg.

#### *Намалена бъбречна функция*

Еднократна доза от 100 mg ламотрижин е давана на 12 пациента с хронично бъбречна недостатъчност и на 6 души на хемодиализа. Средният клирънс е бил 0.42 мл/мин/kg при хората с хронично бъбречна недостатъчност, 0.33 мл/мин/kg при пациентите, провеждащи хемодиализа и 1.57 мл/мин/kg по време на хемодиализата. При здрави доброволци е бил 0.58 мл/мин/kg. Средният елиминационен полуживот за отделните групи е бил 42.9 часа, 57.4 часа, 13 и 26.2 часа. Около 20% от ламотрижин е бил елиминиран от тялото след 4 часова хемодиализа. При тази група пациенти началната доза на ламотрижин 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 ламотрижин е бил 0.31, 0.24, 0.10 мл/мин/kg при пациенти със съответно А, В и С степен на чернодробна увреда по Child-Pugh Класификацията сравнено към 0.34 мл/мин/kg 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:* Ламотрижин не представлява генетичен рисков фактор за човека според резултати от много тестове за мутагенност.

*Канцерогенност:* Ламотрижин не е проявил канцерогенен ефект при продължителни изследвания върху плъхове и мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Кросповидон, калиев ацесулфам, аромат на портокал, манитол, колоидален силициев диоксид, натриев стеарилфумарат.

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо



**6.3. Срок на годност**

3 години

**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 ( Героламик 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg диспергиращи се таблетки).

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

Gerot Pharmazeutika Ges. M. b. H.

Amethgasse 3,  
A-1160 Vienna,  
Австрия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20060037, 20060038, 20060039, 20060040

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ**

02.02.2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2008

