

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

LAMAL/ЛАМАЛ 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg ламотригин.
За целосна листа на помошните супстанции видете ја точката 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблети

Ламал 25 mg се бели, тркалезни, биконвексни таблети.

Ламал 50 mg, Ламал 100 mg и Ламал 200 mg се бели, тркалезни, биконвексни таблети со делбена линија на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Епилепсија

Возрасни и адолесценти на возраст од 13 години и постари

- Дополнителна терапија или монотерапија на парцијални напади и на генерализирани напади, вклучувајќи и тонично-клонични напади.
- Напади поврзани со Ленокс-Гастовиот синдром (Lennox-Gastaut syndrome). Ламотригин се дава како дополнителна терапија, но може да биде и иницијален антиепилептичен лек (АЕЛ) при лекување на Ленокс-Гастовиот синдром.

Деца на возраст од 2 до 12 години и адолесценти

- Дополнителна терапија на парцијални напади и на генерализирани напади, вклучувајќи тонично-клонични напади и напади поврзани со Ленокс-Гастовиот синдром.
- Монотерапија на типични апсенс-напади.

Биполарни нарушувања

Возрасни над 18 години

- Превенција на депресивни епизоди кај пациенти со биполарно растројство тип I кои имаат претежно депресивни епизоди (видете го делот 5.1).

Ламотригин не е индициран за акутна терапија на манични и на депресивни епизоди.

4.2 Дозирање и начин на примена

Таблетата Ламал треба да се голтне цела – не смее да се цвака или да се крши.

Доколку пресметаната доза ламотригин (на пр., за употреба кај деца и кај пациенти со хепатално нарушување) не е еднаква на една цела таблета, треба да се даде најмал број



[Handwritten signature]

цели таблети коишто заедно ќе ја дадат предвидената доза.

Повторно почнување со терапија

Кај пациенти што од која било причина престанале да земаат ламотригин, при повторно почнување на терапијата со ламотригин треба да се внимава на зголемувањето на дозата до доза на одржување поради ризикот од сериозен исип кој е асоциран со висока почетна доза и надминување на препорачаниот дозен режим за ламотригин (видете го делот 4.4). При поголем интервал, од престанување на претходната терапија со ламотригин до повторно почнување со истата, потребно е претпазливо зголемување на дозата до доза на одржување. Ако интервалот од престанување на земањето на ламотригинот надминува 5 полуживоти (видете го делот 5.2), терапијата со ламотригин треба да почне и истата да се зголемува до доза на одржување со одреден редослед, како и кај иницијалната терапија.

Се препорачува ламотригин да не се дава повторно кај пациенти што го прекинале земањето на лекот поради појава на исип, освен ако потенцијалниот бенефит го надминува ризикот.

Епилепсија

Препорачаните зголемувања на дозите и дозите на одржување кај возрасни и кај адолесценти на возраст од 13 години и постари (табела 1) и кај деца на возраст од 2 до 12 години и кај адолесценти (табела 2) се наведени долу.

Поради ризикот од појава на исип, иницијалната доза и последователните зголемувања на дозите не треба да се надминуваат (видете го делот 4.4).

Кога се прекинуваат АЕЛ коишто се даваат истовремено или кога се додаваат други АЕЛ во терапијата со ламотригин, треба да се има предвид ефектот на овие лекови врз фармакокинетиката на ламотригинот (видете го делот 4.5).

Табела 1: Возрасни и адолесценти на возраст од 13 години и постари – препорака за режим на дозирање при епилепсија

Терапија	1. + 2. недела	3. + 4. недела	Вообичаена доза на одржување
Монотерапија:	25 mg/ден (еднаш дневно)	50 mg/ден (еднаш дневно)	100 – 200 mg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози) За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 50 – 100 mg, секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор. Кај некои пациенти биле потребни 500 mg/ден за постигнување на бараниот одговор.
Дополнителна терапија СО валпроат (инхибитор на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):			
Овој дозен режим треба да се користи при употреба на валпроат	12,5 mg/ден (дадени како 25 mg секој	25 mg/ден (еднаш дневно)	100 – 200 mg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)

без оглед на другите лекови коишто се примаат истовремено.	втор ден)		За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 25 – 50 mg, секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор.
--	-----------	--	---

Дополнителна терапија БЕЗ валпроат и СО индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):

Овој дозен режим треба да се користи без валпроат, но со: - фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - рифампицин - лопинавир/ритонавир	50 mg/ден (еднаш дневно)	100 mg ден (во две поделени дози)	200 – 400 mg/ден (во две поделени дози) За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 100 mg, секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор. Кај некои пациенти биле потребни 700 mg/ден за постигнување на бараниот одговор.
--	-----------------------------	--------------------------------------	---

Дополнителна терапија БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):

Овој дозен режим треба да се користи при употреба на други лекови коишто не ја инхибираат или индуцираат значително глукуронидацијата на ламотригинот.	25 mg/ден (еднаш дневно)	50 mg/ден (еднаш дневно)	100 – 200 mg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози) За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 50 – 100 mg, секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор.
--	-----------------------------	-----------------------------	---

Забелешка: За пациенти што земаат лекови за коишто во моментот не се познати фармакокинетичките интеракции со ламотригин (видете го делот 4.5), се препорачува режим на дозирање како при истовремена примена на ламотригин со валпроат.

Табела 2: Деца на возраст од 2 до 12 години и адолесценти – препорака за режим на дозирање при епилепсија (тотална дневна доза mg/kg телесна тежина/ден)

Терапија	1. + 2. недела	3. + 4. недела	Вообичаена доза на одржување
Монотерапија на типични апсенс-напади	0,3 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)	0,6 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)	1 – 15 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози). За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 0,6 mg/kg/ден, секоја

			недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор, со максимална доза на одржување од 200 mg/ден.
Дополнителна терапија СО валпроат (инхибитор на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):			
Овој дозен режим треба да се користи при употреба на валпроат без оглед на другите лекови што се примаат истовремено.	0,15 mg/kg/ден (еднаш дневно)	0,3 mg/kg/ден (еднаш дневно)	1 – 5 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози) За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 0,3 mg/kg/ден, секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор, со максимална доза на одржување – 200 mg/ден.
Дополнителна терапија БЕЗ валпроат и СО индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):			
Овој дозен режим треба да се користи без валпроат, но со: - фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - рифампицин - лопинавир/ритонавир	0,6 mg/kg/ден (во две поделени дози)	1,2 mg/kg/ден (во две поделени дози)	5 – 15 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози) За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 1,2 mg/kg/ден секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор, со максимална доза на одржување – 400 mg/ден.
Дополнителна терапија БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):			
Овој дозен режим треба да се користи при употреба на други лекови коишто не ја инхибираат или индуцираат значително глукуронидацијата на ламотригинот.	0,3 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)	0,6 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)	1 – 10 mg/kg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози) За постигнување доза на одржување, дозата може да се зголемува максимум за 0,6 mg/kg, секоја недела или на секои две недели, сè додека не се постигне оптимален одговор, со максимална доза на одржување – 200 mg/ден.
Забелешка: За пациенти што земаат лекови за коишто во моментот не се познати фармакокинетичките интеракции со ламотригин (видете го делот 4.5) се препорачува			



режим на дозирање како при истовремена примена на ламотригин со валпроат.

За да се обезбеди одржување на терапевтската доза, треба да се следи телесната тежина на детето и дозата треба да се приспособи доколку телесната тежина се промени.

Пациентите на возраст од 2 до 6 години, најверојатно, ќе имаат потреба од повисоките препорачани дози.

Ако се постигне контрола на епилепсијата со дополнителна терапија, употребата на дополнителните лекови може да се прекине и треба да се продолжи со монотерапија со Ламал.

Деца помали од 2 години

Ограничени се податоците за ефикасноста и безбедноста на ламотригин како дополнителна терапија при парцијални напади кај деца на возраст од 1 месец до 2 години (видете го делот 4.4). Нема податоци за деца помлади од 1 месец. Затоа Ламал не се препорачува кај деца под 2-годишна возраст. Ако, сепак, третманот е клинички оправдан, видете ги точките 4.4, 5.1 и 5.2.

Биполарно растројство

Препорачаните зголемувања на дозата, како и на дозите на одржување, кај возрасни над 18 години се дадени во долунаведените табели.

Дозата на ламотригин се зголемува до постојана доза на одржување во тек на 6 недели (табела 3), по која може да се прекине употребата на другите психотропни лекови како и на другите АЕЛ, во случај да е клинички индицирано (табела 4).

Приспособувањата на дозата по воведување други психотропни лекови, како и други АЕЛ, се прикажани во табела 5. Поради ризикот од исип, иницијалната доза и последователните дози не треба да се надминуваат (видете го делот 4.4).

Табела 3: Возрасни над 18 години – препорачано зголемување на дозата до постојана доза на одржување при терапија на биполарно растројство.

Терапија	1. + 2. недела	3. + 4. недела	5. недела	Целна доза на одржување (6. недела)*
Монотерапија со ламотригин ИЛИ дополнителна терапија БЕЗ валпроат и БЕЗ индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):				
Овој дозен режим треба да се користи при употреба на други лекови коишто не ја инхибираат или индуцираат значително глукуронидацијата на ламотригинот.	25 mg/ден (еднаш дневно)	50 mg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)	100 mg/ден (еднаш дневно или во две поделени дози)	200 mg/ден – вообичаена целна доза за оптимален одговор (еднаш дневно или во две поделени дози). Дози во опсег од 100 mg до 400 mg на ден биле користени во клинички испитувања.
Дополнителна терапија СО валпроат (инхибитор на глукуронидацијата на ламотригин – видете го делот 4.5):				
Овој дозен режим треба да се користи при употреба на	12,5 mg/дневно (дадени како	25 mg/ден (еднаш дневно)	50 mg/ден (еднаш дневно или во две	100 mg/ден – вообичаена целна доза за оптимален

валпроат без оглед на другите лекови коишто се примаат истовремено.	25 mg секој втор ден)		поделени дози)	одговор (еднаш дневно или во две поделени дози). Максимална доза од 200 mg/ден може да се користи во зависност од клиничкиот одговор.
---	-----------------------	--	----------------	---

Дополнителна терапија БЕЗ валпроат и СО индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):

Овој дозен режим треба да се користи без валпроат, но со:	50 mg/ден (еднаш дневно)	100 mg/ден (во две поделени дози)	200 mg/ден (во две поделени дози)	300 mg/ден во 6. недела. Доколку е неопходно, може да се зголеми до вообичаена целна доза од 400 mg/ден во 7. недела, за постигнување оптимален одговор (во две поделени дози).
- фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - рифампицин - лопинавир/ритона вир				

За пациенти што земаат лекови за коишто во моментот не се познати фармакокинетичките интеракции со ламотригин (видете го делот 4.5), се препорачува режим на дозирање како при истовремена примена на ламотригин со валпроат.

* Целната доза на одржување ќе се промени во зависност од клиничкиот одговор.

Табела 4: Возрасни над 18 години – постојана дневна доза на одржување по прекинување на употребата на другите лекови, при терапија на биполарно растројство Кога еднаш ќе се постигне постојаната дневна доза на одржување, употребата на другите лекови може да се прекине, како што е прикажано долу.

Терапија	Постигната доза на одржување на ламотригин (пред прекин)	1. недела (прекин на др. терапија)	2. недела	3. недела и потоа *
Прекинување на употребата на валпроат (инхибитор на глукуронидацијата на ламотригин – видете го делот 4.5), во зависност од оригиналната доза ламотригин:				
Кога се прекинува употребата на валпроат, дозата на одржување треба да се дуплира, но да не се надмине зголемување за повеќе од 100 mg неделно.	100 mg/ден	200 mg/ден	Одржување на оваа доза (200 mg/ден) (во две поделени дози)	Одржување на оваа доза (400 mg/ден)
	200 mg/ден	300 mg/ден	400 mg/ден	
Прекинување на употребата на индукторите на глукуронидацијата на				

ламотригин (видете го делот 4.5), во зависност од оригиналната доза ламотригин:				
Овој режим на дозирање треба да се примени кога се прекинува употребата на следните лекови: - фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - рифампицин - лопинавир/ритона вир	400 mg/ден	400 mg/ден	300 mg/ден	200 mg/ден
	300 mg/ден	300 mg/ден	225 mg/ден	150 mg/ден
	200 mg/ден	200 mg/ден	150 mg/ден	100 mg/ден

Прекинување на употребата на лекови коишто НЕ ја инхибираат или индуцираат значително глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):

Овој дозен режим треба да се користи при прекинување на употребата на други лекови коишто не ја инхибираат или индуцираат значително глукуронидацијата на ламотригинот.	Да се задржи постигнатата доза на одржување (200 mg/ден; во две поделени дози). (Опсег на дозирање: 100 – 400 mg/ден)
---	--

За пациенти што земаат лекови за коишто во моментот не се познати фармакокинетичките интеракции со ламотригин (видете го делот 4.5), се препорачува режим на дозирање како при истовремена примена на ламотригин со валпроат.

* Во случај да е потребно, дозата може да се зголеми до 400 mg/ден.

Табела 5: Возрасни над 18 години – приспособувања на дневната доза ламотригин по додавање други лекови во терапијата на биполарното растројство

Не постојат клинички искуства за приспособување на дневната доза ламотригин по додавање други лекови во терапијата на биполарните растројства. Базирано на студиите за интеракции со други лекови, може да се дадат следните препораки:

Терапија	Постигната доза на одржување на ламотригин (пред воведување други лекови)	1. недела (додавање други лекови)	2. недела	3. недела и потоа *
Додавање валпроат (инхибитор на глукуронидацијата на ламотригин, видете го делот 4.5), во зависност од оригиналната доза ламотригин:				
Овој дозен режим треба да се користи при додавање валпроат без оглед на другите лекови што се примаат	200 mg/ден	100 mg/ден	Да се задржи оваа доза (100 mg/ден)	
	300 mg/ден	150 mg/ден	Да се задржи оваа доза (150 mg/ден)	
	400 mg/ден	200 mg/ден	Да се задржи оваа доза (200 mg/ден)	

истовремено.				
Додавање индуктори на глукуронидацијата на ламотригин кај пациенти што НЕ земаат валпроат (видете го делот 4.5), во зависност од оригиналната доза ламотригин:				
Овој режим на дозирање треба да се примени кога се додаваат следните лекови (без валпроат): - фенитоин - карбамазепин - фенобарбитал - примидон - рифампицин - лопинавир/ритона вир	200 mg/ден	200 mg/ден	300 mg/ден	400 mg/ден
	150 mg/ден	150 mg/ден	225 mg/ден	300 mg/ден
	100 mg/ден	100 mg/ден	150 mg/ден	200 mg/ден
Додавање лекови што значително НЕ ја инхибираат или индуцираат глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.5):				
Овој дозен режим треба да се користи при додавање други лекови што не ја инхибираат или индуцираат значително глукуронидацијата на ламотригинот.	Да се задржи постигнатата доза на одржување (200 mg/ден; опсег на дозирање 100 – 400 mg/ден)			
За пациенти што земаат лекови за кои во моментот не се познати фармакокинетичките интеракции со ламотригин (видете го делот 4.5), се препорачува режим на дозирање како при истовремена примена на ламотригин со валпроат.				

Прекин на терапијата со ламотригин кај пациенти со биполарно растројство

Во клиничките испитувања не е забележана промена на инциденцијата, на јачината или на видот на несаканите дејства по нагло прекинување на терапијата со ламотригин, во однос на плацебо. Затоа пациентите можат да ја прекинат терапијата со ламотригин без постепено намалување на дозата.

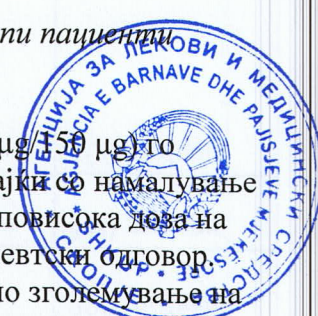
Деца и адолесценти под 18-годишна возраст

Ламотригин не се препорачува за деца под 18-годишна возраст поради податоците од студија во којашто е докажано дека нема значителна ефикасност и дека има зачестена појава на помисли за самоубиство кај оваа возрастна група (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Генерални препораки за дозирање на ламотригинот кај посебни групи пациенти

Жени што примаат хормонални контрацептиви

Употребата на комбинацијата етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/50 µg)-го зголемува клиренсот на ламотригин за приближно 2 пати, резултирајќи со намалување на нивото на ламотригинот. По титрацијата може да биде потребна повисока доза на одржување (до двојно повисока) за постигнување максимален терапевтски одговор. Во неделата без употреба на хормонална таблета е забележано двојно зголемување на нивото на ламотригинот. Дозозависните несакани настани не можат да се исклучат.



Затоа треба да се размисли за користење контрацепција којашто нема слободна недела без хормонална таблета (на пр., континуирана хормонална контрацепција или нехормонални методи – видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Започнување со хормонална контрацепција кај пациенти што веќе примаат дози на одржување на ламотригин, а НЕ примаат индуктори на глукуронидацијата на ламотригин

Дозата на одржување на ламотригинот во повеќето случаи ќе треба двојно да се зголеми (видете ги деловите 4.4 и 4.5). Се препорачува, од моментот на почнување со хормонални контрацептиви, дозата на ламотригин да се зголемува за 50 до 100 mg/ден, секоја недела, во зависност од индивидуалниот одговор.

Зголемувањата на дозата не треба да ја надминат горенаведената стапка, освен ако клиничкиот одговор не бара поголемо дозирање.

Треба да се земе предвид мерење на концентрацијата на ламотригин пред и по земањето на хормоналните контрацептиви, како потврда дека се одржуваат основните концентрации на ламотригинот. Ако е потребно, дозата треба да се адаптира.

Кај жени што земаат хормонални контрацептиви и што имаат една недела неактивна терапија (недела без хормонална таблета), серумските нивоа на ламотригин треба да се опсервираат во третата недела од активната терапија, т.е. од 15. до 21. ден од циклусот на земање на хормоналните таблети. Затоа треба да се размисли за користење контрацепција којашто нема слободна недела (без хормонална таблета) (на пр., континуирана хормонална контрацепција или нехормонални методи – видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Прекин на употребата на хормоналните контрацептиви кај пациенти што веќе примаат дози на одржување на ламотригин, а НЕ примаат индуктори на глукуронидацијата на ламотригин

Дозата на одржување на ламотригинот во повеќето случаи ќе треба да се намали за 50 % (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Се препорачува постепено намалување на дневната доза ламотригин за 50 до 100 mg/ден, секоја недела (да не се надмине стапка од 25 % од тоталната дневна доза за една недела) во период од 3 недели, освен ако клиничкиот одговор не индицира друго. Треба да се земе предвид мерење на концентрацијата на ламотригин пред и по прекилот на употребата на хормоналните контрацептиви, како потврда дека се одржуваат основните концентрации на ламотригинот.

Кај жени што сакаат да ја прекинат употребата на хормоналните контрацептиви коишто имаат една недела неактивна терапија (една недела без хормонална таблета), серумските нивоа на ламотригин треба да се опсервираат во третата недела од активната терапија, т.е. од 15. до 21. ден од циклусот на земање на хормоналните таблети.

Примероците за процена на нивото на ламотригин по целосниот прекин на хормоналната контрацептивна терапија не треба да се земаат за време на првата недела по прекилот на употребата на хормоналните таблети.

Почнување со употреба на ламотригин кај пациенти што земаат хормонални контрацептиви

Зголемувањето на дозата треба да биде како нормалните дозни зголемувања објаснети во табелите.



Започнување и прекинување на употребата на хормоналните контрацептиви кај пациенти што веќе примаат ламотригин, а ПРИМААТ и индуктори на глукуронидацијата на ламотригин

Приспособување кон препорачаните дози на одржување на ламотригин може да не биде потребно.

Истовремена употреба со атазанавир/ритонавир

Доколку се воведува ламотригин кај пациент што прима терапија со атазанавир/ритонавир, нема потреба од промена на препорачаниот терапевски режим. Ако се воведува терапија со атазанавир/ритонавир кај пациенти што примаат дози на одржување на ламотригин и не примаат индуктори на глукуронидацијата, може да има потреба да се зголемат дозите ламотригин или да се намалат при прекин на третманот со атазанавир/ритонавир. Треба да се направи контрола на концентрацијата на ламотригинот во плазмата на пациентот пред, како и во текот на 2 недели по почетокот или по прекилот на терапијата со атазанавир/ритонавир, со цел да се утврди дозирањето на ламотригинот (видете го делот 4.5).

Истовремена употреба со лопинавир/ритонавир

Доколку се воведува ламотригин кај пациент што прима терапија со лопинавир/ритонавир, нема потреба од промена на препорачаниот терапевски режим. Ако се воведува терапија со лопинавир/ритонавир кај пациенти што веќе примаат дози на одржување на ламотригин, а што не примаат индуктори на глукуронидацијата, може да има потреба од зголемување на дозите ламотригин или, пак, потреба од намалување на дозите при прекин на третманот со лопинавир/ритонавир. Треба да се направи контрола на концентрацијата на ламотригинот во плазмата на пациентот пред, како и во текот на 2 недели по воведувањето или по прекилот на терапијата со лопинавир/ритонавир, со цел да се утврди дозирањето на ламотригинот (видете го делот 4.5).

Постари пациенти (над 65 години)

Не се препорачува дозно приспособување во однос на препорачаниот распоред на дозирање. Фармакокинетиката на ламотригин кај оваа возрасна група не се разликува значително од другата популација (видете го делот 5.2).

Нарушување на реналната функција

Потребна е претпазливост при примена на Ламал кај пациенти со бубрежно нарушување. Кај пациенти во терминална фаза на бубрежно нарушување иницијалните дози на ламотригин треба да се базираат врз истовремената терапија што ја прима пациентот. Намалени дози на одржување може да бидат од корист кај пациенти со значително бубрежно нарушување (видете го делот 4.4 и 5.2).

Нарушување на хепаталната функција

Кај пациентите со умерена и со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh градација В и С) дозите треба да се намалат за 50 % и за 75 % соодветно. Дозите при зголемувањето, како и дозите на одржување, треба да се приспособат според клиничкиот одговор (видете го делот 5.2).

Начин на употреба

За перорална примена.



4.3 Контраиндикации

Ламал е контраиндициран кај пациенти што се преосетливи на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Кожен исип

Пријавени се несакани реакции на кожата кои, главно, се случуваат во првите 8 недели по почетокот на терапијата со ламотригин. Повеќето од нив се лесни и самоограничувачки, но, иако ретко, пријавени се и сериозни кожни исипи за кои е потребна хоспитализација и прекин на терапијата со ламотригин, вклучувајќи ги Стивенс-Донсоновиот синдром, токсичната епидермална некролиза (Lyell синдром) и хиперсензитивниот синдром којшто се состои од системски симптоми придружени со еозинофилија, т.н. синдром DRESS (видете го делот 4.8).

Кај возрасни лица што се вклучени во студии во кои се користат моменталните препораки на дозирање со ламотригин, инциденцијата за појава на сериозен кожен исип изнесува приближно 1 на 500 пациенти со епилепсија. Приближно половина од овие случаи се пријавени како Стивенс-Донсонов синдром (1 на 1 000 пациенти). Во клиничките испитувања кај пациенти со биполарно растројство инциденцијата на сериозен кожен исип изнесува приближно 1 на 1 000 пациенти.

Ризикот од појава на сериозен кожен исип кај деца е поголем од ризикот кај возрасни. Достапните податоци од одреден број студии сугерираат инциденција на исип асоциран со хоспитализација на деца со епилепсија од 1 на 300 до 1 на 100.

Кај деца иницијалната презентација на кожен исип може да се замени со инфекција, па поради тоа докторот треба да ја земе предвид можноста за појава на реакција како резултат на лекување со ламотригин кај деца кои ќе развијат симптоми на исип и треска во првите 8 недели од терапијата.

Целосниот ризик од појава на исип е силно поврзан со:

- високи почетни дози ламотригин и пречекорување на препорачаното зголемување на дозата (видете го делот 4.2);
- истовремена примена со валпроат (видете го делот 4.2).

Потребна е претпазливост кај пациенти со претходна историја на алергија или на исип при земање други АЕЛ. Кај овие пациенти честотата на појава на несериозен исип по терапијата со ламотригин била приближно 3 пати повисока во однос на пациентите што немале ваква историја.

Кај лица со азиско потекло (првенствено кинеско и тајландско), се покажало дека присуството на HLA-B*1502 алелот е поврзано со ризик од развивање на SJS/TEN при третман со ламотригин. Ако е познато дека тие пациенти се позитивни на HLA-B*1502, тогаш треба внимателно да се размисли за употребата на ламотригин.

Сите пациенти (возрасни и деца) кај кои ќе се појави исип треба да бидат испитани брзо и веднаш да ја прекинат терапијата, освен ако исипот сигурно не е поврзан директно со употребата на лекот. Се препорачува Ламал да не се применува повторно кај пациенти кај кои бил претходно користен и сопрен поради појава на исип, освен ако потенцијалниот бенефит го надминува ризикот. Кај пациенти кои развије Стивенс-Донсонов синдром, токсична епидермална некролиза или синдром DRESS, терапијата со ламотригин не смее да се воведо повторно.

Појавата на исип е забележана и како дел од синдромот DRESS (исто така, познат како синдром на преосетливост), којшто се манифестира со варијабилни облици на системски симптоми, вклучително и треска, лимфаденопатија, едем на лицето, крвни нарушувања и со нарушувања на хепарот, на бубрегот, како и со асептичен менингитис (видете го делот 4.8). Овој синдром може да има различна клиничка тежина и ретко може да доведе до дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК) и до откажување на повеќе органи. Важно е да се спомне дека раните манифестации на пречувствителност (зголемена температура и лимфаденопатија) може да се појават и без да биде присутен исип. Болните мора да бидат предупредени веднаш да побараат медицинска помош ако се појават такви знаци и симптоми. Доколку овие знаци и симптоми се веќе присутни, пациентот мора да биде итно испитан, а терапијата со ламотригин мора да биде прекината доколку не се докаже друга етиологија.

Асептичниот менингитис најчесто е реверзибилен по прекилот на терапијата со ламотригин, но повторното воведување на ламотригинот може да доведе до повторна појава на симптомите и тоа со поголем интензитет. Затоа кај овие пациенти не смее повторно да се почне терапијата со ламотригин.

Пријавени се и реакции на фотосензитивност поврзани со употребата на ламотригин (видете го делот 4.8). Во неколку случаи, реакцијата се појавила при употреба на високи дози (400 mg или повеќе), при зголемување на дозата или при брза нагорна титрација. Доколку постои сомнеж за фотосензитивност поврзана со употребата на ламотригин кај пациент со знаци на фотосензитивност (како нагласени изгореници од сонце), треба да се земе предвид прекин на терапијата. Доколку продолжувањето на терапијата е клинички оправдано, пациентот треба да се посветува да избегнува сончева и вештачка УВ-светлина и да преземе заштитни мерки (на пр., носење заштитна облека и употреба на кремове за заштита на кожата од сончеви зраци).

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)

Пријавени се случаи на HLH кај пациенти што земаат ламотригин (видете го делот 4.8). Знаци и симптоми на HLH се треска, исип, невролошки симптоми, хепатоспленомегалија, лимфаденопатија, цитопени, висок серумски феритин, хипертриглицеридемија и абнормалности на функцијата на црниот дроб и нарушен процес на коагулација. Симптомите вообичаено се појавуваат во рок од 4 недели од почнувањето на терапијата. HLH може да биде животозагрозувачка состојба.

Пациентите треба да бидат информирани за симптомите поврзани со HLH и треба да се советуваат да побараат медицинска помош веднаш доколку им се појават овие симптоми додека се на терапија со ламотригин.

Пациентите кај кои се појавиле овие знаци и симптоми треба да се прегледаат веднаш и треба да се земе предвид дијагнозата HLH. Доколку не може да се најде друга причина за појавата на овие симптоми, терапијата со ламотригин треба да се прекине веднаш.

Клиничко влошување и ризик од самоубиство

Пријавени се суицидни идеи и суицидно однесување кај пациенти што биле лекувани со АЕЛ за неколку индикации. Мета-анализата на рандомизирани плацебо контролирани испитувања со АЕЛ покажала зголемен ризик од суицидно размислување и однесување. Механизмот на појавување на овој ризик е непознат и досегашните сознанија не ја исклучуваат можноста за појава на зголемен ризик кај пациентите што примаат ламотригин.



Затоа пациентите за време на терапијата со ламотригин треба да се следат внимателно за да се види дали покажуваат знаци на суицино размислување или однесување и треба да се размисли за соодветно лекување. Пациентите (и луѓето кои се грижат за нив) треба да се советуваат да бараат медицинска помош при појава на знаци на суицидни идеи и однесување.

Кај пациенти со биполарно растројство може да настане влошување на депресивните симптоми и/или појава на суицидалност и со примање и без примање лекови за биполарно растројство, вклучувајќи го и ламотригинот. Затоа, пациентите што примаат ламотригин за биполарно растројство треба да се следат поради какво било клиничко влошување (вклучувајќи развој на нови симптоми) и знаци на суицидалност, особено во почетокот на терапијата или при промена на дозата. Одредени пациенти, како на пример со претходна историја на суицидно однесување или суицидни мисли, млади индивидуи и пациенти што имале изразени суицидни идеи, пред примањето на терапијата може да бидат со поголем ризик за суицидни мисли или обиди за самоубиство. Затоа е потребно постојано да се следат за време на терапијата.

Треба да се земе предвид промена на терапевтскиот режим, како и можноста за прекин на терапијата кај пациенти што имаат влошување на клиничката слика (вклучувајќи развој на нови симптоми) и/или појава на суицидни идеи и однесување, особено ако симптомите се сериозни, ако нагло почнуваат или ако не биле присутни во клиничката слика на пациентот.

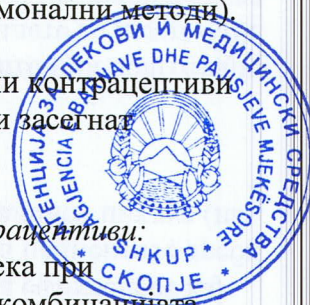
Хормонални контрацептиви

Дејство на хормоналните контрацептиви врз ефикасноста на ламотригинот
Употребата на комбинацијата етинилестрадиол/левоноргестрел (30 µg/150 µg) го зголемува клиренсот на ламотригинот за приближно 2 пати, резултирајќи со намалување на нивото на ламотригинот (видете го делот 4.5). Ова може да резултира со намалена контрола на нападите. По титрацијата може да биде потребна поголема доза на одржување (двојно поголема) за постигнување максимален терапевтски одговор. При прекин на земањето на хормоналните контрацептиви клиренсот на ламотригинот може да биде двојно намален. Зголемувањето на концентрацијата на ламотригин може да биде асоцирана со дозозависни несакани настани. Затоа пациентите треба да се следат внимателно.

Кај жени што во моментот не земаат индуктори на глукуронидацијата на ламотригин, а земаат хормонални контрацептиви коишто во режимот имаат една слободна недела (без хормонална таблета), во слободната недела може да настане постепено транзиторно зголемување на нивото на ламотригинот (видете го делот 4.2). Варијацијата во нивото на ламотригин може да доведе до појава на несакани дејства. Затоа треба да се размисли за користење контрацепција којашто нема слободна недела, без хормонална таблета (на пр., континуирана хормонална контрацепција или нехормонални методи).

Нема податоци за интеракции помеѓу ламотригинот и другите орални контрацептиви или хормоналната супституциона терапија, но тие може слично да ги засегнат фармакокинетичките параметри на ламотригинот.

Дејство на ламотригинот врз ефикасноста на хормоналните контрацептиви:
Интеракциона студија изведена кај 16 здрави волонтери покажала дека при истовремена примена на ламотригин и хормонални контрацептиви (комбинацијата етинилестрадиол/левоноргестрел) се појавува умерено зголемување на клиренсот на



левоногестрел, како и промена на ФСХ и ЛХ во серумот (видете го делот 4.5). Влијанието на овие промени врз овулаторната активност на јајниците не е позната. Можноста овие промени да резултираат со намалена контрацептивна ефикасност кај некои пациенти што земаат ламотригин не може да се исклучи. Затоа пациентите треба да се информираат веднаш да ја пријават секоја промена во менструалниот циклус (на пр., метрорагија).

Редуктаза на дихидрофолна киселина

Ламотригинот е слаб инхибитор на дихидрофолната редуктаза при што при долготрајна терапија постои можност за влијание врз фолатниот метаболизам (видете го делот 4.6). Во тек на пролонгирана терапија во период до 1 година, ламотригинот не предизвикува значителни промени во концентрацијата на хемоглобин, MCV или во концентрацијата на фолна киселина во серумот или во еритроцитите, а во период до 5 години не предизвикува значителни промени само на концентрацијата на фолна киселина во еритроцитите.

Бубрежна слабост

Во еднократни студии кај пациенти во терминална фаза на бубрежно нарушување, концентрациите на ламотригин во плазмата не биле значајно изменети. Сепак, поради очекуваната акумулација на глукуронидните метаболити, при терапија со ламотригин треба да се посвети посебно внимание кај пациентите со бубрежна слабост.

Пациенти што земаат други препарати коишто содржат ламотригин

Ламал не треба да се употребува кај пациенти што се третираат со други препарати коишто содржат ламотригин без консултација со доктор.

ЕКГ тип Бругада и други абнормалности на срцевиот ритам и спроводливост

Пријавени се аритмогени ST-T абнормалности и типичен ЕКГ модел Бругада кај пациенти лекувани со ламотригин. Врз основа на наоди од *in vitro* студии, постои можност ламотригин да предизвика забавување на спроводливоста низ коморите на срцето (проширен QRS комплекс) и да предизвика проаритмија при терапевтски значајни концентрации кај пациенти со срцеви заболувања. Ламотригин се однесува како слаб антиаритмичен агенс од класа IB со поврзан потенцијален ризик за сериозни или фатални срцеви настани. Истовремената употреба на други блокатори на натриумовите канали дополнително може да го зголеми ризикот (видете го делот 5.3). Во една темелна QT студија на здрави лица, ламотригин не ја забавил спроводливоста низ коморите на срцето (проширен QRS комплекс), ниту предизвикал продолжување на QT интервалот при терапевтски дози до 400 mg на ден. Употребата на ламотригин треба да се разгледа внимателно кај пациенти со клинички значајно структурно или функционално срцево заболување, како што е синдромот Бругада или други нарушувања на спроводливоста на срцето, срцева слабост, исхемична срцева болест, срцев блок или вентрикуларни аритмии. Доколку употребата на ламотригин кај овие пациенти е клинички оправдана, треба да се размисли за потребата од консултација со кардиолог пред да се почне со терапија со ламотригин.

Развој кај деца

Нема податоци за влијанието на ламотригин врз растот и врз сексуалното созревање, како и врз развојот на когнитивните, емоционалните и на бихејвиоралните функции кај децата.

Претпазливост кај пациенти со епилепсија

Како и со другите АЕЛ, наглото прекинување на терапијата со ламотригин може да



предизвика повторно појавување на епилептични напади. Доколку од безбедносни причини не е потребно нагло прекинување на употребата на лекот (како на пр. појава на исип), намалувањето на дозата треба да биде постепено во период од 2 недели.

Постојат пријави во литературата дека сериозните епилептични напади, вклучувајќи и статус епилептикус, може да доведат до рабдомиолиза, мултиорганска дисфункција и до ДИК, понекогаш и со фатален исход. Слични случаи се пријавени и при употреба на ламотригин.

Може да биде забележано и значително влошување на фреквентноста на нападите наместо подобрување. Кај пациенти со повеќе од еден тип епилептичен напад, бенефитот од контрола на еден тип напад треба да се процени спрема можноста за влошување на другиот тип напад.

Употребата на ламотригин може да доведе до влошување на миоклоничните напади.

Одредени податоци сугерираат дека употребата на ламотригин во комбинација со индуктори на глукуронидацијата може да резултира со помал клинички одговор, во споредба со комбинацијата на ламотригин со антиепилептици коишто не се индуктори на глукуронидацијата. Причините не се утврдени.

Кај деца што земаат ламотригин за контрола на типични апсенс-напади, ефикасноста може да не биде одржана кај сите пациенти.

Претпазливост кај пациенти со биполарно нарушување

Деца и адолесценти на возраст под 18 години

Терапијата со антидепресиви е поврзана со зголемен ризик од суицидни мисли и суицидно однесување кај деца и кај адолесценти со сериозни депресивни растројства и со други психички нарушувања.

Помошни супстанции

Овој лек содржи натриум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во таблета, така што може да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Студии за интеракции се спроведени само кај возрасни пациенти.

Ензимите коишто се одговорни за метаболизмот на ламотригин се UDP-глукуронил трансферазите (UGTs). Лекови што индуцираат или инхибираат глукуронидација може да влијаат на клиренсот на ламотригин. Силните или умерените индуктори на ензимот цитохром P450 3A4 (CYP3A4), за коишто се знае дека ги индуцираат UGTs, исто така, може да го зголемат метаболизмот на ламотригин.

Не постојат докази дека ламотригин предизвикува клинички значајна индукција или инхибиција на ензимите на цитохром P450. Ламотригин може да го забрза сопствениот метаболизам, но ефектот е мал и веројатно нема да има значителни клинички последици.

Оние лекови за коишто се покажало дека имаат клинички значајно влијание врз метаболизмот на ламотригин се наведени во табела 6 подолу. Специфични упатства за дозирање при истовремена примена на овие лекови се дадени во делот 4.2.

Дополнително, во оваа табела се наведени и лекови што имаат слаб ефект или немаат никаков ефект врз концентрацијата на ламотригин.

Истовремената примена на овие лекови со ламотригин не се очекува да резултира со каков било клинички значаен исход. Сепак, ова треба да се земе во обзир кај пациенти со епилепсија што се особено сензитивни на какви било флукутации во концентрацијата на ламотригин.

Табела 6: Ефекти на други лекови на глукуронидацијата на ламотригин

Лекови што значително ја инхибираат глукуронидацијата на ламотригин	Лекови што значително ја индуцираат глукуронидацијата на ламотригин	Лекови што незначително ја инхибираат или ја индуцираат глукуронидацијата на ламотригин
- Валпроат	- Фенитоин - Карбамазепин - Фенобарбитал - Примидон - Рифампицин - Лопинавир/ритонавир - Етинилестадиол/ левоноргестрел комбинација** - Атазанавир/ритонавир*	- Окскарбазепин - Фелбамат - Габапентин - Леветирацетам - Прегабалин - Топирамат - Зонисамид - Литиум - Бупропион - Оланзапин - Арипипразол - Лакозамид - Перампанел - Парацетамол

* За препорачаното дозирање видете ги деловите 4.2, а, дополнително, за жени што земаат хормонално-заместителната терапија, видете го делот за хормонални контрацептиви во делот 4.4.

Интеракции со АЕЛ

Валпроатот, којшто ја инхибира глукуронидацијата на ламотригин, го намалува метаболизирањето на ламотригинот и двојно повеќе го зголемува неговиот полуживот на елиминација. Кај пациентите што примаат истовремено ламотригин и валпроат треба да се следат препораките за правилно дозирање (видете го делот 4.2).

Некои АЕЛ коишто ги индуцираат ензимите на цитохром Р450 за метаболизам на лекови во хепарот, исто така ги индуцираат и UGTs (како фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон) и на тој начин го засилуваат метаболизмот на ламотригин; затоа пациентите кои земаат фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или примидон заедно со ламотригин треба да ги следат препораките за правилно дозирање (видете го делот 4.2).

Забележани се несакани настани од страна на ЦНС. како вртоглавица, атакења, диплопија, заматен вид и гадење, кај пациенти што примаат карбамазепин по воведување ламотригин. Овие дејства се повлекуваат при намалување на дозата на карбамазепин. Сличен ефект е забележан и во студија кај здрави волонтери што примале ламотригин и окскарбазепин, но намалувањето на дозата не е испитано.

Постојат извештаи за намалување на нивото на ламотригин при истовремена примена



со окскарбазепин. Во проспективна студија на здрави волонтери што примиле 200 mg ламотригин и 1 200 mg окскарбазепин, окскарбазепинот не влијаел врз метаболизмот на ламотригинот и ламотригинот не влијаел врз метаболизмот на окскарбазепинот. Затоа, кај пациенти што примаат истовремена терапија со окскарбазепин треба да се следат препораките за дополнителна терапија со ламотригин без валпроат и без индуктори на глукуронидацијата на ламотригин (видете го делот 4.2).

Во студија на здрави волонтери, истовремената примена на фелбамат (1 200 mg, двапати на ден) со ламотригин (100 mg двапати на ден, во тек на 10 дена) не покажала клинички значајни ефекти врз фармакокинетиката на ламотригин.

Базирано на ретроспективна анализа на нивото во плазмата на пациенти кои примиле ламотригин со габапентин и без габапентин, габапентинот не влијаел на клиренсот на ламотригинот.

Потенцијалните интеракции помеѓу леветирацетам и ламотригин биле одредени со евалуација на серумските концентрации на двата лека во плацебо контролирани клинички испитувања. Овие податоци индицираат дека ламотригинот не влијае врз фармакокинетиката на леветирацетамот и леветирацетамот не влијае врз фармакокинетиката на ламотригинот.

Steady-state концентрациите на ламотригин во плазмата не биле засегнати при истовремена примена на прегабалин (200 mg, 3 пати на ден). Нема фармакокинетски интеракции помеѓу ламотригин и прегабалин.

Топирамат не резултирал со промена на концентрациите на ламотригинот во плазмата. Примената на ламотригин резултирала со зголемување на концентрациите на топирамат за 15 %.

Во студија кај пациенти со епилепсија, истовремената примена на зонисамид (200 до 400 mg/ден) со ламотригин (150 до 500 mg/ден), во тек на 35 дена, не покажала значителен ефект врз фармакокинетиката на ламотригинот.

Концентрацијата на ламотригин во плазмата не била променета при истовремена употреба на лакозамид (200, 400 или 600 mg/ден) во плацебо контролирани клинички испитувања кај пациенти со парцијални напади.

Во здружена анализа на податоци од три плацебо контролирани клинички испитувања кои испитувале истовремена употреба на перампанел кај пациенти со парцијални и со примарни генерализирани тоничко-клонични напади, највисоката доза на перампанел (12 mg/ден) го зголемила клиренсот на ламотригин за помалку од 10 %. Ваквата индукција на метаболизмот на ламотригин не се смета за клинички релевантна.

Иако се објавени промени во концентрациите во плазмата при употреба на АЕЛ, контролираните студии не докажале дека ламотригинот ја засегнува концентрацијата во плазмата на другите АЕЛ. Студиите *in vitro* покажуваат дека ламотригинот не ги поместува другите АЕЛ од местата на врзување со протеините во плазмата.

Интеракции со други психоактивни средства

Истовремената примена на 2 g безводен литиум глуконат, употребен двапати на ден во тек на 6 дена, со 100 mg/ден ламотригин, кај 20 здрави волонтери, не резултирала со



промена на фармакокинетиката на литиумот.

Повеќекратното орално дозирање со бупропион немало значително влијание врз фармакокинетиката на ламотригинот при еднократно дозирање кај 12 субјекти, а имало лесно зголемување на AUC на ламотригин глукуронид.

Во студија со здрави доброволци е утврдено дека 15 mg оланзапин ги намалува AUC и C_{max} на ламотригинот за 24 % и 20 % соодветно. 200 mg ламотригин не ја менува фармакокинетиката на оланзапинот.

Повеќекратното орално дозирање со ламотригин (400 mg/ден) немало клинички значително влијание врз фармакокинетиката на рисперидон, при еднократно дозирање со 2 mg рисперидон, кај 14 здрави волонтери. При истовремена примена на 2 mg рисперидон со ламотригин, 12 волонтери (од вкупно 14) пријавиле сомнолентност, споредено со 1 од 20 волонтери кога рисперидон бил употребуван како монотерапија, а ниедна пријава немало при монотерапија со ламотригин.

Во студија со 18 возрасни пациенти со биполарно растројство што примале (од 100 mg до 400 mg/ден) ламотригин бил додаден арипипразол од 10 mg/ден до 30 mg/ден постепено во првата недела од студијата и потоа уште една недела го примале арипипразол во доза од 30 mg/ден. C_{max} и AUC на ламотригинот се намалиле за 10 %.

Експериментите *in vitro* индицираат дека формирањето на примарниот метаболит на ламотригинот, 2-N-глукуронид, минимално бил инхибиран при коинкубација со амитриптилин, бупропион, клоназепам, халоперидол или со лоразепам. Овие експерименти, исто така, сугерираат дека метаболизмот на ламотригин не би требало да биде инхибиран од клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или од тразодон. Студија на метаболизмот на буфуралол, со користење микрозомални препарати од човечки црн дроб, сугерира дека ламотригинот нема да го намали клиренсот на лековите коишто се метаболизираат претежно преку CYP2D6.

Интеракции со орални контрацептиви

Дејство на хормоналните контрацептиви врз фармакокинетиката на ламотригин

Во студија со 16 женски волонтери, дозирањето со 30 μ g етинилестрадиол и со 150 μ g левоноргестрел, како комбинација во контрацептивна таблета, предизвикало приближно двојно зголемување на клиренсот на ламотригин, резултирајќи со намалување на AUC и на C_{max} на ламотригинот за 52 % и за 39 %, соодветно. Серумските концентрации на ламотригин се зголемуваат во текот на слободната недела (недела без хормонална таблета), при што двојно се зголемени на крајот на неактивната недела, во однос на неделите кога се зема и хормоналната таблета (видете го делот 4.4). Не се препорачува приспособување при зголемување на дозите ламотригин кога истовремено се земаат и хормонални контрацептиви, но дозата на одржување на ламотригин ќе треба да се зголеми или да се намали во зависност од почнувањето или од прекинот на земањето на хормоналните контрацептиви (видете го делот 4.2).

Дејство на ламотригинот врз фармакокинетиката на хормоналните контрацептиви

Во студија со 16 женски волонтери, ламотригинот во *steady state* доза од 300 mg нема влијание врз фармакокинетиката на етинилестрадиол, компонента од комбинираната контрацептивна таблета. Умерено зголемување на клиренсот е забележано на левоноргестрел, другата компонента од таблетата, резултирајќи со намалување на AUC и на C_{max} на левоноргестрелот за 19 % и за 12 %.

Мерењето на серумските нивоа на ФСХ, ЛХ и на естрадиол за време на студијата

индицира мало губење на супресијата на хормоналната активност на јајчниците кај некои жени, иако мерењето на серумскиот прогестерон индицира отсуство на хормонален доказ за овулација кај сите 16 субјекти.

Не се познати влијанието на умереното зголемување на клиренсот на левоноргестрелот и промените во серумските ФСХ и ЛХ на овулаторната активност на јајчниците (видете го делот 4.4). Ефектот на другите дози на ламотригин (освен 300 mg) не е проучен. Исто така, не се изведени студии со други хормонални препарати.

Интеракции со други лекови

Во студија изведена на 10 машки волонтери, рифампицинот го зголемил клиренсот на ламотригинот и го намалил неговото полувреме на елиминација поради индукција на хепаталните ензими одговорни за глукуронидација. Кај пациенти што примаат истовремена терапија со рифампицин треба да се следат соодветните препораки за дозирање (видете го делот 4.2).

Во студија на здрави волонтери, лопинавир/ритонавир двојно ги намалил концентрациите на ламотригин во плазмата, веројатно преку индукција на глукуронидацијата. Кај пациенти што примаат истовремена терапија со лопинавир/ритонавир треба да се следат соодветните препораки за дозирање (видете го делот 4.2).

Во 9-дневна студија со здрави доброволци што примале атазанавир/ритонавир (300 mg/100 mg) и ламотригин (100 mg) е утврдено дека C_{max} и AUC на ламотригинот се намалиле за 32 % и за 6 % соодветно, поради што нема потреба од промена на препорачаниот распоред за примање ламотригин (видете го делот 4.2).

Во студија на здрави волонтери, парацетамол даден во доза од 1 g (4 пати на ден) ги намалил плазматските вредности на AUC и C_{min} на ламотригин во просек за 20 % и 25 %, соодветно.

Во студија *in vitro* е утврдено дека ламотригинот (не и неговиот N (2)-глукуронид метаболит) е инхибитор на ОСТ 2, во потенцијално клинички релевантни концентрации. Овие податоци укажуваат дека ламотригинот е потентен инхибитор на ОСТ 2 со IC50 вредност од 53,8 μ M. Истовремена примена на ламотригин со лекови чијашто елиминација е преку бубрезите и коишто се супстрати на ОСТ 2 (на пр., метформин, габапентин и варениклин) може да резултира со зголемени плазматски нивоа на овие лекови.

Клиничкото значење на овие податоци сè уште не е целосно утврдено, но мора да се внимава особено на пациенти што истовремено ги земаат овие лекови.

4.6 Бременост и лактација

Ризик поврзан со примена на антиепилептични лекови

Стручен совет треба да се даде на жени што се наоѓаат во својот репродуктивен период. Антиепилептична терапија треба да се преиспита кога жената планира да забремени. Нагло прекинување на антиепилептичната терапија треба да се избегнува бидејќи може да доведе до напади коишто може да ѝ наштетат на жената и на детето што го носи.

Повеќекратната антиепилептична терапија е поврзана со поголем ризик од конгенитални малформации отколку монотерапијата (во зависност од антиепилептиците коишто се употребуваат) и затоа монотерапија треба да се користи

во сите ситуации кога е можно.

Ризик поврзан со ламотригин

Бременост

Голем број податоци од повеќе од 8.700 жени изложени на монотерапија со ламотригин за време на првиот триместар од бременоста не укажуваат на значително зголемен ризик од конгенитални малформации, вклучително расцеп на устата и на непцето. Студии на животни покажале токсичност за време на развојот на плодот (видете го делот 5.3).

Ако терапијата со ламотригин се смета за неопходна за време на бременоста, се препорачуваат најниските можни дози.

Ламотригинот има слаб инхибиторен ефект на редуктаза на дихидрофолната киселина и затоа може преку намалување на нивото на фолна киселина да го зголеми ризикот за ембриофетално оштетување. Треба да се земе предвид примена на фолна киселина кога се планира бременоста и за време на раната бременост.

Физиолошките промени за време на бременоста може да влијаат на нивото на ламотригин и/или на неговиот терапевтски ефект. Евидентирани се намалени плазматски нивоа на ламотригин за време на бременоста, со потенцијална намалена ефективност во контролирање на нападите. Нивото на ламотригин може да се зголеми брзо по породувањето, со ризик од дозозависни несакани дејства. Затоа, треба да се контролираат серумските концентрации на ламотригин пред бременоста, за време на бременоста, по бременоста, како и кратко по породувањето. Доколку е потребно, треба да се обезбеди соодветна доза за да се одржат серумските концентрации на ламотригин како и пред бременоста или да се коригираат дозите согласно со клиничкиот одговор. Исто така, пациентките треба да се набљудуваат по породувањето во случај да се појават дозозависни несакани ефекти.

Доење

Пријавено е дека ламотригинот преминува во мајчиното млеко во високо варијабилни концентрации, резултирајќи со вкупни нивоа на ламотригинот во серумот на доенчето до 50 % од оние на мајката. Затоа, кај доенчиња што цицаат, серумските концентрации на ламотригин може да достигнат нивоа коишто предизвикуваат фармаколошки ефекти.

Докторот треба да реши дали потенцијалниот ризик од несакани дејства за доенчето е прифатлив во однос на користа на доенчето од мајчиното млеко. Доколку мајката реши да го дои доенчето, тоа треба да биде надгледувано редовно бидејќи кај него може да се појават несакани ефекти, како седација, исип и бавно зголемување на телесната тежина соодветно со возраста на доенчето.

Плодност

Студиите правени на животни не покажуваат нарушување на плодноста (видете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Бидејќи постои индивидуална варијација на одговорот на терапијата со АЕД, пациентите што земаат Ламал треба да се консултираат со својот доктор во однос на возењето и епилепсијата.



Не се направени студии за влијанието на ламотригинот врз способноста за возење или за ракување со машини. Во две студии со здрави волонтери е утврдено дека ефектот на ламотригинот на фината моторна визуелна координација, на движењата на окото, на контролата врз телото и на субјективниот седативен ефект не се разликувал од ефектот на плацебото. Во клиничките испитувања при употреба на ламотригин се објавени несакани дејства од невролошки карактер, како вртоглавица и диплопија. Затоа пациентите треба да утврдат како Ламал дејствува на нив пред да возат или пред да почнат да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства при терапија на епилепсија и при биполарни растројства се наведени во табелата подолу, а се базирани на достапните податоци од контролирани клинички студии и од друго клиничко искуство. Фреквенцијата на појавување на несаканите дејства е утврдена со клинички студии (монотерапија за епилепсија (обележана со [†]) и за биполарно растројство (обележана со [§])). Онаму каде што се разликува фреквенцијата помеѓу клиничките испитувања за епилепсија и за биполарно растројство, прикажана е поголемата фреквенција. Сепак, онаму каде што не се достапни клинички испитувања, фреквенцијата е добиена од клиничко искуство.

Несаканите дејства се класифицирани по следната фреквенција: многу чести (> 1/10); чести ($\geq 1/100$ и < 1/10); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); ретки ($\geq 1/10\ 000$ и < 1/10 000); многу ретки (< 1/10 000) и со непозната фреквенција на појавување (честотата не може да се одреди од достапните податоци).

Класификација по системи	Несакано дејство	Фреквенција на појавување
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Нарушувања на крвта ¹ вклучувајќи неутропенија, леукопенија, анемија, тромбоцитопенија, панцитопенија, апластична анемија, агранулоцитоза, Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (видете го делот 4.4)	Многу ретко
	Лимфаденопатија ¹ , псевдолимфом	Непозната фреквенција на појавување
Нарушувања на имунолошкиот систем	Синдром на хиперсензитивност ²	Многу ретко
	Хипогамаглобулинемија	Непозната фреквенција на појавување
Психички нарушувања	Агресија, вознемиреност	Често
	Збунетост, халуцинации, тикови (моторни и/или звучни тикови)	Многу ретко
	Кошмари	Непозната фреквенција на појавување

Нарушувања на нервниот систем	Главоболка ^{†§}	Многу често
	Сомноленција ^{†§} , вртоглавица ^{†§} , тремор [†] , инсомнија [†] , агитација [§]	Често
	Атаксија [†]	Не многу често
	Нистагмус [†] , асептичен менингитис (видете го делот 4.4)	Ретко
	Немир, нарушувања на движењето, влошување на Паркинсоновата болест ³ , екстрапирамидални ефекти, хореоатетоза [†] , зголемување на фреквенцијата на појавување на нападите	Многу ретко
Нарушувања на окото	Диплопија [†] , заматен вид [†]	Не многу често
	Конјунктивитис	Ретко
Гастроинтестинални нарушувања	Наузеја [†] , повраќање [†] , дијареја [†] , сува уста [§]	Често
Нарушувања на хепатобилијарниот систем	Хепатална слабост, хепатална дисфункција ⁴ , покачени резултати на хепаталните функционални тестови	Многу ретко
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Кожен исип ^{5†§}	Многу често
	Алопеција, фотосензитивна реакција	Не многу често
	Стивенс-Джонсонов синдром [§]	Ретко
	Токсична епидермална некролиза	Многу ретко
	Системска реакција придружена со еозинофилија, т.н. синдром DRESS ²	
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	Артралгија [§]	Често
	Реакција којашто наликува на лупус	Многу ретко
Бубрежни и уринарни нарушувања	Тубулоинтерстицијален нефритис, синдром на тубулоинтерстицијален нефритис и увеитис	Непозната фреквенција на појавување
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликацијата на лекот	Замор [†] , болка [§] , болка во грбот [§]	Често

Опис на некои несакани ефекти

¹ Промените во крвта и лимаденопатијата може, но и не мора да бидат поврзани со синдромот DRESS /хиперсензитивен синдром (видете го делот *Посебни предупредувања и мерки на претпазливост и Нарушувања на имунолошкиот систем*).



² Има пријавени случаи на исип како дел од овој синдром, познат како DRESS. Оваа состојба е поврзана со варијабилни облици на системски симптоми, вклучително и треска, лимфаденопатија, оток на лицето и абнормалности на крвните анализи, на црниот дроб и на бубрезите. Овој синдром покажува широк спектар на клиничка тежина и во ретки случаи може да се појави дисеминирана интраваскуларна коагулација и мултиорганска слабост. Важно е да се спомне дека раните знаци на хиперсензитивниот синдром (како, на пример, треска и лимфаденопатија) може да бидат присутни и во отсуство на исип. Доколку кај пациентот се појават овие знаци и симптоми, пациентот треба да се евалуира веднаш и доколку нема доказ за друга етиологија освен ламотригинот, терапијата треба да се прекине веднаш.

³ Овие несакани ефекти се пријавени како дел од друго клиничко искуство. Има пријави дека ламотригинот може да ги влоши постојната Паркинсонова болест и изолирани случаи на екстрапирамидални ефекти и хореоатетоза кај пациенти без оваа болест.

⁴ Хепатална дисфункција обично се појавува во склоп на хиперсензитивна реакција, но има пријавени случаи без присуство на хиперсензитивна реакција.

⁵ Во клиничка студија на возрасни луѓе е утврдена појава на исип кај 8 – 12 % во групата што примала ламотригин и 5 – 6 % во групата што примала плацебо. Кај 2 % од испитаниците е прекинат третманот со ламотригин. Исипот, кој вообичаено е макулопапуларен, се појавува 8 недели по почетокот на третманот и најчесто се повлекува по прекилот на терапијата со ламотригин (видете го делот 4.4).

Пријавени се случаи на Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (Лајлов синдром) и синдром DRESS коишто најчесто завршуваат со излекување по повлекувањето на третманот со ламотригин. Кај некои пациенти остануваат лузни по кожата, а многу ретко е пријавен и смртен исход (видете го делот 4.4).

Ризикот од појава на исип е поврзан со:

- високи иницијални дози и високи дози ламотригин коишто ги надминуваат препорачаните дози (видете го делот 4.2);
- истовремена терапија со валпроат (видете го делот 4.2).

Има пријави на намалена коскена густина, остеопенија, остеопороза и на фрактури кај пациенти што подолго време примале ламотригин. Не е познат механизмот на којшто ламотригинот го менува метаболизмот на коските.

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрието за ставање на лекот во промет е од голема важност. На тој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот.

Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата - <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци

Објавени се случаи на акутна ингестија на 10 – 20 пати поголема доза од максималната терапевтска доза, вклучувајќи и смртни исходи. Симптоми при предозирањето: нистагмус, атаксија, нарушена свест, grand mal напади и кома. Исто така, забележани се проширување на QRS комплексот (застој во интравентрикуларната спроводливост) и продолжување на QT интервалот кај пациенти што се предозирале со ламотригин.



Проширување на QRS комплексот во времетраење подолго од 100 msec обично е придружено со поголема токсичност.

Терапија

Во случај на предозирање пациентот треба да се однесе во болница и да му се даде соодветна супортивна терапија. Ако е потребно, треба да се даде терапија за намалување на апсорпцијата (активен јаглен). Понатамошно лекување треба да се спроведе доколку е клинички индицирано, земајќи ги предвид потенцијалните ефекти врз срцевата спроводливост (видете го делот 4.4). Може да биде земена во предвид употребата на интравенски липиди за третман на кардиотоксичноста која не дава задоволителен одговор на терапијата со натриум бикарбонат. Нема искуство со хемодијализа при лекување на предозирањето. Утврдено е 20 % отстранување на ламотригинот со 4-часовна хемодијализа кај 6 волонтери со бубрежна слабост (видете го делот 5.2).

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: други антиепилептици.
АТС-код: N03AX09.

Механизам на дејствување

Резултатите од фармаколошките студии укажуваат на тоа дека ламотригинот е зависен и волтажен блокатор на волтажнoзависните натриумови канали. Со ова се инхибираат повторувачките акциони потенцијали во невроните и лачењето глутамат (невротрансмитерот којшто игра клучна улога во појавата на нападите). Овие ефекти веројатно придонесуваат за антиконвулзивните карактеристики на ламотригинот. Механизмот со којшто ламотригинот дејствува кај биполарното растројство не е познат, но се претпоставува дека е важна интеракцијата со волтажнoзависните натриумови канали.

Фармакодинамички дејства

Кај здрави доброволци 240 mg ламотригин не предизвикува никакви промени на функциите на централниот нервен систем во споредба со плацебо, додека 1 000 mg фенитоин и 10 mg дијазепам значително ги намалиле визуелната моторна координација и движењата на окото, способноста за одржување рамнотежа на телото и предизвикале субјективно чувство на седација (студија за евалуација на дејствувањето на одредени лекови врз функциите на централниот нервен систем).

Во друга студија 150 mg и 300 mg ламотригин и 600 mg карбамазепин биле споредени во однос на плацебо и било утврдено дека ламотригинот не предизвикал никакви промени на функциите на нервниот систем, исто како плацебото, додека карбамазепинот значително ги намалил визуелната моторна координација и моторната функција на окото, способноста за одржување рамнотежа на телото и предизвикал тахикардија.

Влијание на ламотригин врз срцевата спроводливост

Во студија на здрави доброволци во којашто е испитувано влијанието на повторувани дози ламотригин (до 400 mg) врз спроводливоста на срцето, по процена на 12-канално ЕКГ, не се појавил клинички значаен ефект на ламотригинот врз QT-интервалот,



споредено со плацебо.

Клиничка ефикасност и безбедност

Превенција на епизодите на промена на расположението кај пациенти со биполарно растројство

Ефикасноста на ламотригин во превенција на епизодите на промена на расположението кај пациенти со биполарно растројство I е евалуирана во две студии.

Студијата SCAB2003 е мултицентрична, двојно слепа, двојно маскирана, рандомизирана студија контролирана со плацебо и со литиум, со фиксно-дозна евалуација на долготрајната превенција на релапс и рецидив на депресија и/или на манија кај пациенти со биполарно растројство I. Испитаниците прво биле стабилизирани на терапија со ламотригин, а потоа биле поделени во 5 групи, од кои 3 примале ламотригин 50 mg, 200 mg и 400 mg на ден, една група примала литиум (со серумски нивоа од 0,8 до 1,1 mmol/L) и една плацебо во тек на 76 недели (18 месеци). Примарната цел на испитувањето била „времето до интервенција на епизода на промена на расположението“ (анг. *Time to Intervention for a Mood Episode – TIME*) кога се вклучувала додатна фармакотерапија или електроконвулзивна терапија. Слична студија SCAB2006 имала сличен дизајн како студијата SCAB2003, но се разликувала од студијата SCAB2003 со евалуација на флексибилни дози ламотригин (од 100 mg до 400 mg). Оваа студија е изведена кај пациенти што неодамна или во моментот на студијата страдале од манична епизода во склоп на биполарно растројство I. Во долунаведената табела е направена споредба на резултатите од овие две студии.

Табела 7. Резиме на резултатите од студиите коишто ја истражувале ефикасноста на ламотригин во превенција на епизоди на промени на расположението кај пациенти со биполарно растројство I

– Удел на пациенти без релапс на манична/депресивна епизода во 76. недела						
Критериум за вклучување	Студија SCAB2003			Студија SCAB2006		
	Ламотригин	Литиум	Плацебо	Ламотригин	Литиум	Плацебо
Критериум за вклучување	Мајорна депресивна епизода			Мајорна манична епизода		
Без интервенција	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Р-вредност на Log-тест	0,004	0,006	–	0,023	0,006	–
Без релапс на депресивна епизода	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Р-вредност на Log-тест	0,047	0,209	–	0,015	0,167	–
Без релапс на манична	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37

епизода						
P-вредност на Log-тест	0,339	0,026	–	0,280	0,006	–

Во супортивна анализа на времето до појавата на првата депресивна епизода и времето до појавата на првата манична/хипоманична епизода или комбинирана епизода, пациентите третирани со ламотригин имале значително подолго време до првата депресивна епизода отколку пациентите третирани со плацебо, и разликите во третманот во однос на времето до манична/хипоманична или комбинирана епизода не биле статистички значајни.

Ефикасноста на ламотригинот во комбинација со стабилизатори на расположението сè уште не е испитана.

Педијатриска популација

Деца на возраст од 1 до 24 месеци

Во мала двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија на прекинување на лекувањето кај пациенти на возраст од 1 до 24 месеци, испитувани се ефикасноста и безбедноста на ламотригинот како додатна терапија за парцијални напади. Лекувањето било иницирано кај 177 пациенти со титрирање на дозата слично како кај децата на возраст од 2 до 12 години. Најниската доза ламотригин е 2 mg, затоа стандардниот режим на дозирање бил адаптиран во некои случаи при титрационата фаза (на пр., во деновите кога биле потребни помали дози од 2 mg биле давани таблети од 2 mg преку еден ден). Серумската концентрација на ламотригинот е мерена на крајот на 2. недела од титрацијата; доколку концентрацијата надминувала 0,41 микрограми/ml, дозата или ја намалувале или останувала иста. Кај некои пациенти дозата била намалена и до 90 % на крајот од 2. недела од примање на лекот. 38 пациенти што одговориле на терапијата (> 40 % намалена фреквенција на појавување на нападите) биле рандомизирани во две групи од кои едните примале плацебо, а другите и понатаму примале ламотригин. Соодносот на неуспешниот третман во однос на успешниот е 84 % (16/19 субјекти) во групата плацебо и 58 % (11/19 субјекти) во групата ламотригин. Разликата не е статистички значајна: 26,3 %, CI 95 % – 2,6 % < > 50,2 %, p = 0,07.

Вкупно 256 пациенти на возраст од 1 до 24 месеци примале ламотригин во дози од 1 до 15 mg/kg/ден, најмногу 72 недели. Безбедносниот профил на лекот кај децата на возраст од 1 месец до 2 години бил сличен како кај децата на возраст над 2 години, освен што почесто се појавувало влошување на нападите (> = 50 %) кај децата под 2-годишна возраст (26 %) во споредба со постарите деца (14 %).

Ленокс-Гастов (Lenoux-Gastaut) синдром

Нема податоци за монотерапија на напади поврзани со Ленокс-Гастовиот синдром.

Деца (на возраст од 10 до 12 години) и адолесценти (на возраст од 13 до 17 години)

Мултицентрична, плацебо контролирана, двојно слепа, рандомизирана студија на повлекување на терапијата, изведувана на паралелни групи, ја евалуирала ефикасноста и безбедноста на ламотригин IR како дополнителна терапија на одржување, со цел да се одложи појавата на промени во расположението кај машки и кај женски деца и кај адолесценти (на возраст од 10 до 17 години) на кои им било дијагностицирано биполарно растројство I и чијашто биполарна епизода се поправила или се подобрила, додека биле лекувани истовремено со ламотригин во комбинација со антипсихотици

или со други стабилизатори на расположението. Резултатите од анализата на примарна ефикасност (време до појава на биполарен настан; англ. *time to occurrence of a bipolar event – TOBE*) не постигнале статистичка сигнификантност ($p = 0,0717$), односно не била покажана ефикасност. Исто така, резултатите за безбедност покажале зголемено пријавување суицидно однесување кај пациентите што примале ламотригин (5 %, односно кај 4 пациенти) во споредба со тие што примале плацебо (0 пациенти) (видете го делот 4.2).

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

По орална примена ламотригинот брзо и скоро комплетно се ресорбира од цревата, со незначителен first-pass метаболизам. Максималните плазматски концентрации се забележани по 2,5 часа од оралната примена на ламотригин. Времето до постигнување максимална концентрација е лесно продолжено при консумирање храна, а степенот на апсорпција не е засегнат. Постои значителна интериндивидуална варијација во максималните *steady state* концентрации, но концентрациите ретко варираат кај самата индивидуа.

Дистрибуција

Врзувањето за протеините во плазмата е околу 55 %; ослободувањето на активната супстанција од протеините во плазмата, најверојатно, не би резултирало со појава на токсични ефекти.

Волуменот на дистрибуција е од 0,92 до 1,22 l/kg.

Биотрансформација

UDP-глукуронил трансферазите се ензимите одговорни за метаболизмот на ламотригинот.

Ламотригинот е умерен индуктор на сопствениот метаболизам во зависност од дозата. Не постојат податоци дека ламотригинот влијае на фармакокинетиката на други антиепилептични лекови и податоците укажуваат дека не е веројатна појавата на интеракции помеѓу ламотригин и лековите коишто се метаболизираат со ензимите на цитохром P450.

Елиминација

Клиренсот кај здрави доброволци е околу 30 ml/min. Клиренсот на ламотригинот е примарно метаболичен, со последователна елиминација на глукуронид-конјугирани материјали во урината. Помалку од 10 % се елиминира непроменет во урината, а околу 2 % во фецесот. Клиренсот и полувремето на елиминација се независни од дозирањето. Полувремето во плазмата е околу 33 часа (од 14 до 103 часа) кај здрави субјекти. Во студија со субјекти што боледуваат од синдромот Gilbert е утврдено средно намалување на клиренсот за 32 % во споредба со здрави субјекти, но вредностите се во рамките на вредностите за нормалната популација.

Полуживотот на ламотригинот може да биде променет со истовремена употреба на други лекови. Средниот полуживот на елиминација е намален за 14 часа при истовремена примена на ламотригин со лекови коишто ја индуцираат глукуронидацијата, како карбамазепин и фенитоин, а е зголемен за 70 часа при истовремена примена со валпроат (видете го делот 4.2).

Линеарност

Фармакокинетиката на ламотригинот е линеарна во дози до 450 mg – најголемата тестирана доза.

Посебни групи пациенти

Деца

Клиренсот на ламотригин е повисок кај деца отколку кај возрасни, приспособен во согласност со телесната тежина, со највисоки вредности кај деца под 5-годишна возраст.

Полуживотот на ламотригинот е пократок кај децата, споредено со возрасните. Неговата средна вредност е 7 часа, при истовремена примена со лекови коишто ги индуцираат хепаталните ензими, како карбамазепин, и со фенитоин, зголемувајќи се до средни вредности од 45 до 50 часа, при истовремена примена со валпроат (видете го делот 4.2).

Доенчиња на возраст од 2 до 26 месеци

Во студија изведена кај 143 педијатриски пациенти на возраст од 2 до 26 месеци и со телесна тежина од 3 до 16 килограми е утврдено дека клиренсот е намален кај овие деца споредено со деца на возраст над 2 години со слична телесна тежина коишто примале слична доза од лекот. Утврдено е дека полуживотот кај оваа возрасна група при истовремена употреба на индукторите на ензимите е 23 часа, без употреба на индукторите/инхибиторите на ензимите е 38 часа и при истовремена употреба на валпроат е 136 часа. Интериндивидуалните разлики во оралниот клиренс биле големи (околу 47 %) во оваа група педијатриски пациенти од 2 до 26 месеци. Предвидената серумска концентрација е слична како кај поголемите деца иако C_{max} може да биде повисоко кај деца со телесна тежина под 10 килограми.

Постари пациенти

Резултатите од популационата фармакокинетичка анализа, во којашто биле вклучени млади и постари пациенти со епилепсија, вклучени во истите истражувања, индицирале дека клиренсот на ламотригин не е променет во клинички значаен степен. По една доза клиренсот бил намален за 12 % од 35 ml/min на возраст од 20 години и 31 ml/min на возраст од 70 години. По 48-неделен третман се појавило намалување на клиренсот за 10 % (од 41 на 37 ml/min) кај сите пациенти. Дополнително, во студија изведена на 12 повозрасни здрави волонтери кои примиле една доза од 150 mg е утврден клиренс на ламотригинот од 0,39 ml/min/kg кај постарите пациенти, што одговара со резултатите од девет студии изведени на помлади пациенти кои примале дози од 30 до 450 mg кога биле добиени вредности на клиренс на ламотригин од 0,31 до 0,65 ml/min/kg.

Ренална инсуфициенција

На 12 пациенти со хронична ренална инсуфициенција и на други 6 пациенти кои биле на хемодијализа им била дадена една доза ламотригин од 100 mg. Средниот клиренс бил 0,42 ml/min/kg кај пациентите со хронична ренална инсуфициенција, 0,33 ml/min/kg во периодот помеѓу 2 дијализи и 1,57 ml/min/kg кај пациентите кога се на хемодијализа – споредено со 0,58 ml/min/kg кај здрави доброволци. Полуживотот на ламотригинот во плазмата е 42,9 часа при хронична ренална инсуфициенција, 57,4 часа во периодот помеѓу две дијализи и 13 часа за време на дијализа, споредено со 26,2 часа кај здравите доброволци. Во просек околу 20 % (опсег од 5,6 до 35,1) од количеството на присутниот ламотригин во телото бил елиминиран во 4-часовна сесија на дијализа. За оваа популациона група почетните дози ламотригин треба да се базираат на лековите коишто пациентот ги прима истовремено; намалени дози на одржување може да бидат ефективни кај пациенти со значително нарушување на бубрежната функција (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Хепатална инсуфициенција

Била изведена фармакокинетичка студија со една доза кај 24 пациенти со различен степен на хепатална инсуфициенција и кај 12 здрави волонтери како контрола. Средниот клиренс на ламотригинот бил од 0,31 до 0,10 ml/min/kg. Овие резултати биле споредени со клиренсот на ламотригинот којшто бил 0,31, 0,24 и 0,10 ml/min/kg кај пациенти со градус А, В или С на хепатално нарушување (класификација по Child-Pugh), соодветно, во споредба со здравите доброволци кај кои вредноста на клиренсот била 0,34 ml/min/kg. Кај пациенти со умерено или со тешко нарушување на хепаталната функција е потребно намалување на почетните, на титрационите и на дозите на одржување (видете го делот 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Резултатите од студиите направени на животни не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на студиите за безбедност, токсичност на повторени дози, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Направени се репродуктивни и развојни токсиколошки студии кај глодари и кај зајаци кои биле изложени на дози помали или приближни на дозите при клиничка употреба. Тераогени дејства, освен намалена фетална телесна тежина и нарушена скелетна осификација, не биле забележани при примена на овие дози. Бидејќи повисоки дози не се тестирани на животни поради нивниот токсичен ефект кај мајката, тераогениот потенцијал на ламотригинот во дози повисоки од оние при клиничка употреба не е одреден.

Кај стаорци кај коишто ламотригинот бил применет во доцна гестација и за време на раниот постнатален период е забележано зголемување на феталната и на постнаталната смртност. Овие ефекти се појавиле при изложување на дозите коишто се од клиничко значење.

Кога на млади стаорци им биле давани помали дози од дозите коишто се даваат кај луѓе, врз основа на телесната површина, било утврдено мало забавување на учењето со тестот Бил во лавиринт (eng. the Biel maze test), мало одложување на баланопрепуцијалната сепарација и на вагиналната проодност и намалено постнатално зголемување на телесната маса кај генерацијата F1.

Експериментите правени на животни не покажале намалување на плодноста како резултат на употребата на ламотригин. Ламотригинот го редуира нивото на феталната фолна киселина кај стаорците. Дефицитот, пак, на фолната киселина е поврзан со зголемување на ризикот од конгенитални малформации кај животните, како и кај луѓето.

Ламотригинот предизвикал дозозависна инхибиција на терминалниот проток на hERG-каналите кај човечки ембрионални бубрежни клетки. IC50 е девет нати повисока од максималната терапевтска доза. Ламотригинот не предизвикува продолжување на QT-интервалот и кај животни (во двапати поголема доза од максимално дозволената доза за луѓето) и кај здрави возрасни доброволци (видете го делот 5.1).

In vitro студии покажуваат дека ламотригинот има класа IB антиаритмичка активност при терапевтски значајни концентрации. Ламотригин ги инхибира натриумовите канали со кинетика на брз почеток и силно волтажностозависните натриумови канали (eng. cardiac sodium channels with rapid onset and offset kinetics and strong voltage dependence)

во срцето кај луѓето, како и останатите класа IV антиаритмички агенси. Во една темелна QT студија на здрави лица, ламотригин не ја забавил спроводливоста низ коморите на срцето (проширен QRS комплекс), но кај пациенти со клинички значајно структурно или функционално срцево заболување, ламотригин може да ја забави спроводливоста низ коморите (проширен QRS комплекс) и да предизвика аритмија (видете го делот 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Калциум карбонат
Алуминиум магнезиум силикат
Натриум скробен гликолат
Хидроксипропил целулоза
Повидон
Микрокристална целулоза
Сахарин натриум
Арома на црна рибизла
Колоиден силициум диоксид, безводен
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

3 години

Лекот не треба да се користи по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.
Лекот треба да се чува подалеку од дофат на деца!

6.5 Пакување

Таблетите се спакувани во блистер (PVC/AL). Секој блистер содржи 10 или 15 таблети.

Ламал 25 mg и Ламал 50 mg

Кутијата содржи 30 таблети (3 блистери со по 10 таблети) и упатство за корисникот.

Ламал 100 mg и Ламал 200 mg

Кутијата содржи 30 таблети (2 блистера со по 15 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр. 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2024 г.





ALAMAT: Jl. ...
No. ...
Telp. ...
Faks. ...
E-mail: ...

...
...
...

...

...

...