CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epitrigine 50 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka Epitrigine 50 mg zawiera 50 mg lamotryginy.
Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 1,36 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnożółte, okrągłe, płaskie, oznaczone liczbą 50 i o średnicy 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka
Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej:
- leczenie skojarzone lub monoterapia napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych,
- napady związane z zespołem Lennox-Gastaut. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu skojarzonym, ale również może być lekiem przeciwpadaczkowym (AED) rozpoczynającym terapię w zespole Lennox-Gastaut.

Dorośli i młodzież w wieku 2 do 12 lat:
- leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut,
- monoterapia w typowych napadach nieświadomości.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:
- zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne (patrz punkt 5.1).

Lamotrygina nie jest wskazana w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki leku Epitrigine należy połykać w całości i nie należy ich żuć ani rozkruszać.

Jeżeli obliczona dawka lamotryginy (np. w leczeniu dzieci z padaczką lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby) nie odpowiada liczbie całych tabletek, to należy w takim przypadku podawać dawkę odpowiadającą mniejszej ilości całych tabletek.

Ponowne rozpoczynanie leczenia

Lekarz powinien ocenić czy istnieje potrzeba ponownego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej podczas ponownego rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali leczenie lamotryginą, ponieważ występuje ryzyko poważnej wysypki skórnej, związane z dużymi początkowymi dawkami leku i szybszym niż zalecane zwiększeniem dawki lamotryginy (patrz punkt 4.4). Im dłuższa przerwa od ostatniej dawki, tym bardziej dokładnie należy rozważyć konieczność stopniowego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej. Jeśli czas od odstawienia lamotryginy jest dłuższy niż 5 okresów półtrwania (patrz punkt 5.2), dawka lamotryginy powinna być stopniowo zwiększana zgodnie z odpowiednim schematem.

Zaleca się, aby ponownie nie wprowadzać leku Epitrigine u pacjentów, którzy przerwali jej stosowanie z powodu wysypki związanej z leczeniem lamotryginą, chyba że potencjalne korzyści ze stosowania leku wyraźnie przeważają nad ryzykiem wynikającym z leczenia.

Padaczka

Zalecane zwiększanie dawki i dawki podtrzymujące u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i powyżej (Tabela l) oraz u dzieci i młodzieży w wieku 2 do 12 lat (Tabela 2) są podane poniżej. Nie należy przekraczać dawki początkowej i dalszego zalecanego zwiększenia dawki z powodu ryzyka wystąpienia wysypki (patrz punkt 4.4).

W przypadku odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub wprowadzania do schematu leczenia zawierającego lamotryginę innych leków przeciwpadaczkowych, należy rozważyć wpływ takiego postępowania na farmakokinetykę różnych substancji czynnych, włącznie z lamotryginą (patrz punkt 4.5).

Tabela 1:
Pacjenci dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej - zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki

Schemat dawkowania	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 – 200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 50 – 100 mg co 1 do 2 tygodni do uzyskania żądanej odpowiedzi. U niektórych pacjentów dla uzyskania pożądanej odpowiedzi może być wymagane podanie 500 mg/dobę.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacj lamotryginy – patrz punkt 4.5)			
Ten schemat dawkowania należy zastosować z walproininianem bez względu na jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	100 – 200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 25 – 50 mg co 1 do 2 tygodni aż do uzyskania żądanej odpowiedzi.

Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)			
Ten schemat dawkowania należy zastosować bez walproinianu ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200 – 400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 100 mg co 1 do 2 tygodni w celu uzyskania żądanej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów dla uzyskania żądanej odpowiedzi na leczenie wymagane było podanie 700 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)			
Ten schemat dawkowania należy zastosować z innymi produktami leczniczymi, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 – 200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 50 – 100 mg co 1 do 2 tygodni aż do uzyskania żądanej odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznane (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem.			

Tabela 2:
Dzieci i młodzież w wieku 2 do 12 lat - zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki (całkowita dawka dobowa w mg na kg masy ciała na dobę)

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia w typowych napadach nieświadomości	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	l - 10 mg/kg/dobę, chociaż u niektórych pacjentów mogą być wymagane wyższe dawki (aż do 15 mg/kg/dobę) w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi (jeden raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 0,6 mg/kg/dobę co l - 2 tygodnie aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy - patrz punkt 4.5)			

Ten schemat dawkowania należy zastosować z walproinianem bez względu na jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych	0,15* mg/kg/dobę (raz na dobę)	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę)	1 – 5 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 0,3 mg/kg co 1 – 2 tygodnie aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)			
Ten schemat dawkowania należy zastosować bez walproinianu ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem	0,6 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5 – 15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 1,2 mg/kg co 1 do 2 tygodni w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 400 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)			
Ten schemat dawkowania należy zastosować z innymi produktami leczniczymi, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 – 10 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 0,6 mg/kg co 1 do 2 tygodni aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznane (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem.			

W celu uzyskania pewności, że dawka terapeutyczna jest właściwie dobrana, masa ciała dziecka powinna być kontrolowana, a dawka ponownie przeliczona, jeśli w masie ciała nastąpią zmiany. Jest prawdopodobne, że pacjenci w wieku od 2 do 6 lat będą wymagali dawki podtrzymującej w górnej granicy zaleconego zakresu dawek.

Jeżeli uzyskano kontrolę napadów padaczkowych w 1eczeniu skojarzonym, jednoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych może zostać przerwane i pacjenci mogą kontynuować leczenie tylko lamotryginą.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat
Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Dlatego tez lamotrygina nie jest zalecana u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeśli jednak w oparciu o potrzebę kliniczną podjęta zostanie decyzja o zastosowaniu leczenia należy zapoznać się z punktem 4.4, 5.1 i 5.2.

Dawkowanie w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Zalecane zwiększanie dawki i dawki podtrzymującej u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i powyżej są podane w tabelach poniżej. Przejściowy schemat dawkowania obejmującego zwiększanie dawki lamotryginy aż do uzyskania stabilnej dawki podtrzymującej w ciągu 6 tygodni (Tabela 3) po uzyskaniu której inne psychotropowe produkty lecznicze i (lub) leki przeciwpadaczkowe mogą zostać odstawione, jeśli z klinicznego punktu widzenia jest to uzasadnione (Tabela 4). Dostosowanie dawkowania po dodaniu innych psychotropowych produktów leczniczych i (lub) innych leków przeciwpadaczkowych zostało także przedstawione poniżej (Tabela 5). Nie należy przekraczać dawki początkowej i dalszego zalecanego zwiększenia dawki z powodu ryzyka wystąpienia wysypki (patrz punkt 4.4).

Tabela 3

Pacjenci dorośli w wieku 18 lat i powyżej - zalecane zwiększanie dawki do uzyskania całkowitej dawki podtrzymującej w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Tydzień 5	Docelowa dawka stabilizująca (od 6 tygodnia)*
Lamotrygina w monoterapii LUB w leczeniu skojarzonym BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)				
Ten schemat dawkowania należy zastosować z innymi produktami leczniczymi, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg/dobę – zwykle stosowana dawka dla uzyskania optymalnej odpowiedzi (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Dawki w zakresie 100-400 mg/dobę stosowano w badaniach klinicznych.
Terapia skojarzona Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5)				
Ten schemat dawkowania należy zastosować z walproinianem bez względu na jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę – zwykle stosowana dawka dla uzyskania optymalnej odpowiedzi (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Maksymalna dawka 200 mg/dobę może być stosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej.
Terapia skojarzona BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)				
Ten schemat dawkowania należy zastosować bez walproinianu ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	300 mg/dobę w 6 tygodniu leczenia, jeśli konieczne, dawka może być zwiększona do dawki docelowej 400 mg na dobę w 7 tygodniu leczenia w celu uzyskania

ryfampicuną lopinawirem/rytonawirem				optymalnej odpowiedzi (w dwóch dawkach podzielonych).
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznane (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem.				

*docelowa dawka podtrzymująca będzie się zmieniać w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Tabela 4:
Pacjenci dorośli w wieku 18 lat i powyżej - dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej produktu leczniczego Epitrigine po odstawieniu jednocześnie stosowanego innego leku w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Po uzyskaniu docelowej podtrzymującej dawki dobowej, inne produkty lecznicze mogą być odstawione jak pokazano poniżej.

Schemat leczenia	Obecna dawka podtrzymująca lamotryginy (przed odstawieniem)	Tydzień 1 (początek odstawienia)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne*
Odstawienie walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej początkowo dawki lamotryginy:				
W przypadku odstawienia walproinianu, należy podwoić dawkę stabilizującą, nie należy przekraczać zwiększenia dawki o więcej niż 100 mg na tydzień	100 mg na dobę	200 mg na dobę	Należy pozostać przy dawce 200 mg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	
	200 mg na dobę	300 mg na dobę	400 mg na dobę	Należy pozostać przy dawce 400 mg na dobę
Odstawienie induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej pierwotnie dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w przypadku odstawienia: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidony ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru	400 mg na dobę	400 mg na dobę	300 mg na dobę	200 mg na dobę
	300 mg na dobę	300 mg na dobę	225 mg na dobę	150 mg na dobę
	200 mg na dobę	200 mg na dobę	150 mg na dobę	100 mg na dobę
Odstawienie produktów leczniczych, które NIE wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)				
Ten schemat dawkowania należy zastosować kiedy odstawiane są inne produkty lecznicze, które nie wykazują istotnego wpływu na	Należy pozostać przy dawce docelowej uzyskanej przez zwiększenie dawki (200 mg na dobę; w dwóch dawkach podzielonych).			

hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy	
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznane (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem.	

*Dawka może być zwiększona do 400 mg na dobę, jeśli to konieczne.

Tabela 5:
Pacjenci dorośli w wieku18 lat i powyżej - dostosowanie dobowej dawki lamotryginy po dodaniu innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących dostosowania dobowej dawki lamotryginy po dodaniu innych produktów leczniczych. Jednakże, na podstawie badań interakcji z innymi produktami leczniczymi, należy zastosować następujące zalecenia:

Schemat leczenia	Obecna dawka podtrzymująca lamotryginy (przed odstawieniem)	Tydzień 1 (początek odstawienia)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne*
Dodanie walproinianu (inhibitor glukuronizacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej początkowo dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w przypadku dodania walproinianu, niezależnie od innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych	200 mg na dobę	100 mg na dobę	Należy pozostać przy dawce 100 mg na dobę	
	300 mg na dobę	150 mg na dobę	Należy pozostać przy dawce 150 mg na dobę	
	400 mg na dobę	200 mg na dobę	Należy pozostać przy dawce 200 mg na dobę	
Dodanie induktorów glukuronidacji lamotryginy u pacjentów, którzy NIE stosują walproinianu (patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej początkowo dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w przypadku dodania następujących substancji bez walproinianu: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidony ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru	200 mg na dobę	200 mg na dobę	300 mg na dobę	400 mg na dobę
	150 mg na dobę	150 mg na dobę	225 mg na dobę	300 mg na dobę
	100 mg na dobę	100 mg na dobę	150 mg na dobę	200 mg na dobę
Dodanie produktów leczniczych, które NIE wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)				

Ten schemat dawkowania należy zastosować kiedy dodawane są inne produkty lecznicze, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy	Należy pozostać przy dawce docelowej uzyskanej przez zwiększenie dawki (200 mg na dobę; dawka w zakresie 100 – 400 mg/dobę).
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznane (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem.	

Odstawienie preparatu Epitrigine w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych
Badania kliniczne nie wykazały zwiększenia częstości, stopnia nasilenia wrażliwości lub działań niepożądanych po nagłym odstawieniu lamotryginy w porównaniu z grupą placebo. Dlatego u tych pacjentów można odstawić lamotryginę bez stopniowego zmniejszania dawki.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat
Preparat Epitrigine nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 roku życia z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Ogólne zalecenia dotyczące dawki leku Epitrigine w szczególnych grupach pacjentów
Pacjentki stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne
Stosowanie jednocześnie etynyloestradiolu i lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy, co skutkuje zmniejszeniem stężenia lamotryginy. Po dostosowaniu dawki, większe podtrzymujące dawki lamotryginy (nawet podwojone) mogą być konieczne do uzyskania maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W tygodniu przerwy w przyjmowaniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych, obserwowane jest dwukrotne zwiększenie stężenia lamotryginy. Nie można wykluczyć działań niepożądanych związanych z dawką. Dlatego należy rozważyć stosowanie antykoncepcji nie wymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu tabletek, jako leczenia pierwszego rzutu (np. ciągła antykoncepcja hormonalna lub inne metody antykoncepcyjne niehormonalne; patrz punkt 4.4 i 4.5).

Rozpoczynanie podawania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już stosujących podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE stosujących induktorów glukuronidacji lamotryginy
Dawka podtrzymująca lamotryginy w większości przypadków może wymagać nawet dwukrotnego zwiększenia (patrz punkt 4.4 i 4.5). Zalecane jest, aby od czasu rozpoczęcia przyjmowania hormonalnej antykoncepcji dawka lamotryginy była zwiększana o 50 do 100 mg na dobę co tydzień, w zależności od indywidualnej klinicznej odpowiedzi na leczenie. Zwiększenia dawki nie powinny przekraczać tego zakresu, chyba że odpowiedź kliniczna sugeruje zastosowanie większych dawek. Należy rozważyć pomiar stężenia lamotryginy przed i po rozpoczęciu hormonalnej antykoncepcji w celu potwierdzenia utrzymania początkowego stężenia lamotryginy. Jeśli to konieczne dawka powinna być dostosowana. U pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne z tygodniem nieaktywnej terapii (tydzień bez stosowania tabletek antykoncepcyjnych), monitorowanie stężenia lamotryginy należy przeprowadzić podczas 3 tygodnia aktywnej terapii, tj. od 15 do 21 dnia przyjmowania tabletek. Dlatego należy rozważyć stosowanie antykoncepcji bez tygodniowej przerwy w zażywaniu tabletek, jako leczenia pierwszego rzutu (np. ciągła antykoncepcja hormonalna lub niehormonalne metody antykoncepcyjne; patrz punkt4.4 i 4.5).

Przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE stosujących induktorów glukuronidacji lamotryginy
Dawka podtrzymująca lamotryginy w większości przypadków może wymagać zmniejszenia o 50 % (patrz punkt 4.4 i 4.5). Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej lamotryginy o 50 do 100 mg co tydzień (wielkość nie może przekroczyć 25% całkowitej dawki dobowej na tydzień) przez okres 3 tygodni, chyba że odpowiedź kliniczna wskazuje na inne wielkości. Jako potwierdzenie uzyskania wymaganego stężenia lamotryginy należy rozważyć pomiar stężenia lamotryginy przed i po rozpoczęciu hormonalnej antykoncepcji. Jeśli to konieczne dawka powinna być dostosowana.
U pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne z tygodniem nieaktywnej terapii (tydzień bez stosowania tabletek antykoncepcyjnych), monitorowanie stężenia lamotryginy należy przeprowadzić podczas 3 tygodnia aktywnej terapii, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Próbki do oznaczania stężeń lamotryginy po całkowitym odstawieniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie powinny być pobierane w ciągu pierwszego tygodnia po zaprzestaniu stosowania tabletek antykoncepcyjnych.

Rozpoczynanie stosowania lamotryginy u pacjentek już przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne
Zwiększenia dawki powinno przebiegać zgodnie z zaleconym schematem opisanym w tabelach.

Rozpoczynanie i przerywanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i PRZYJMUJĄCYCH induktory glukuronidacji lamotryginy
Dostosowanie do zalecanej podtrzymującej dawki lamotryginy może nie być wymagane.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):
Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Farmakokinetyka lamotryginy w tej grupie wiekowej nie różni się znacząco w porównaniu z młodszą grupą wiekową (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Należy zachować ostrożność podczas stosowania lamotryginy u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów ze schyłkowym stadium niewydolności nerek, początkowe dawki lamotryginy należy dostosować na podstawie dawkowania u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu; zmniejszenie dawek podtrzymujących może być skuteczne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Dawka początkowa, dawka na etapie zwiększania i dawka podtrzymująca powinny być zmniejszone o 50% u pacjentów z umiarkowanym (stopień B wg klasyfikacji Child-Plugh) i o 75% u pacjentów z ciężkim (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. Zwiększanie dawek i dawki podtrzymujące powinny być dostosowywane zgodnie do reakcji klinicznej na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka skórna
Istnieją doniesienia o możliwości wystąpienia niepożądanych reakcji skórnych w czasie pierwszych ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia lamotryginą. Większość wysypek skórnych jest łagodna i ograniczona, jednakże donoszono również o przypadkach ciężkich wysypek skórnych wymagających hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy. Obejmuje to również przypadki wysypek

skórnych potencjalnie zagrażających życiu, takich jak zespól Stevens-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka (patrz 4.8).

W badaniach nad padaczką u dorosłych stosujących zalecane dawkowanie odnotowano ciężkie reakcje skórne u około 1 na 500 pacjentów chorych na padaczkę. Około połowa tych przypadków została odnotowana jako zespół Stevens-Johnsona (1 na 1000). W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, poważne wysypki skórne występują u około 1 na 1000 pacjentów. Ryzyko poważnych wysypek skórnych u dzieci jest wyższe niż u pacjentów dorosłych. Dostępne dane z badań sugerują, iż ilość przypadków wysypek wymagających hospitalizacji u dzieci z padaczką wynosi od 1 na 300 do 1 na 100.

U dzieci, początkowe wystąpienie wysypki skórnej może być mylone z infekcją, lekarze powinni rozważyć możliwość reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, która może objawiać się w postaci wysypki i gorączki podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Ponadto ryzyko wystąpienia wysypki jest ściśle związane:
- ze stosowaniem dużych dawek lamotryginy na początku leczenia i przekraczaniem zalecanego schematu zwiększania dawek lamotryginy (patrz punkt 4.2),
- z jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Ostrożność jest wymagana podczas leczenia pacjentów, u których wystąpiła alergia lub wysypka skórna w wywiadzie podczas stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, ponieważ częstość wystąpienia niezbyt ciężkiej wysypki skórnej podczas leczenia lamotryginą była trzykrotnie większa wśród tych pacjentów w porównaniu z pacjentami bez takiego wywiadu.

Stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpi wysypka, powinien być natychmiast oceniony, a lamotrygina powinna być odstawiona i nie podawana ponownie, dopóki nie zostanie ustalona przyczyna wystąpienia wysypki. Zaleca się także, aby lamotrygina nie była ponownie wprowadzona do leczenia u pacjentów, u których przerwano jej stosowanie z powodu wystąpienia wysypki skórnej, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

Wysypkę opisywano także jako jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów, takich jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowości w wynikach badań krwi obwodowej i czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Zespół charakteryzuje się różnym stopniem zmian klinicznych i rzadko może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego i niewydolności wielonarządowej. Należy podkreślić, że wczesne objawy zespołu nadwrażliwości (np. gorączka, powiększenie węzłów chłonnych) mogą występować bez wyraźnej wysypki skórnej. Pacjenci powinni być uprzedzeni, aby w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów, natychmiast poddali się badaniu lekarskiemu i przerwali leczenie lamotryginą, jeżeli nie można było ustalić innej przyczyny.

Kliniczne nasilenie choroby i ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze odnotowano u pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania lamotryginy.
W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, nasilenie objawów depresji i (lub) zdarzeń związanych z samobójstwem może wystąpić niezależnie od tego, czy przyjmują oni leki

stosowane w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym produkt Epitrigine. Dlatego pacjenci przyjmujący lek Epitrigine w terapii zaburzeń afektywnych dwubiegunowych powinni być poddani ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia objawów klinicznego nasilenia choroby (w tym pojawienia się nowych objawów) oraz zdarzeń związanych z samobójstwem, w szczególności na początku leczenia lub w trakcie zmian dawkowania. Niektórzy pacjenci, na przykład ci z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, młodzi dorośli, lub ci pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowały znacznie nasilone myśli samobójcze, mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

U pacjentów, u których wystąpią objawy klinicznego nasilenia choroby (w tym wystąpienie nowych objawów) i (lub) pojawią się myśli lub zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te będą znacznie nasilone, pojawią się nagle, lub nie będą częścią dotychczas zgłaszanych przez pacjenta objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy

Zastosowanie połączenia etynyloestradiolu i lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy, skutkując zmniejszeniem stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.5). Zmniejszenie stężenia lamotryginy było związane z utratą kontroli nad napadami padaczkowymi. W większości przypadków po etapie stopniowego zwiększania dawki do uzyskania maksymalnej reakcji na leczenie będą konieczne większe (nawet podwojone) dawki podtrzymujące lamotryginy. W przypadku zaprzestania stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, klirens lamotryginy może być zmniejszony o połowę. Zwiększone stężenie lamotryginy może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych zależnych od dawki. Dlatego pacjentki należy poddać obserwacji.
U kobiet nie stosujących obecnie induktorów glukuronidacji lamotryginy, a stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, w przypadku których przez jeden tydzień jest prowadzona terapia nieaktywna (na przykład tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych), w tygodniu terapii nieaktywnej występuje stopniowe, przemijające zwiększenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.2). Tego rodzaju zmiany stężeń lamotryginy mogą być związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Dlatego należy rozważyć stosowanie antykoncepcji bez tygodniowej przerwy w zażywaniu tabletek (np. ciągła antykoncepcja hormonalna lub niehormonalne metody antykoncepcyjne; patrz punkt 4.4 i 4.5).

Interakcje pomiędzy innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą nie były badane, jednak mogą one mieć podobny wpływ na parametry farmakokinetyczne lamotryginy.

Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Badania interakcji z udziałem 16 zdrowych ochotniczek wykazały, że w przypadku jednoczesnego podawania lamotryginy i hormonalnego środka antykoncepcyjnego (połączenie etynyloestradiolu /lewonorgestrelu) następuje nieznaczne zwiększenie klirensu lewonorgestrelu oraz zmiany stężenia FSH oraz LH w surowicy (patrz punkt 4.5). Nie jest znany wpływ tych zmian na aktywność owulacyjną jajników. Nie można jednak wykluczyć możliwości wpływu tych zmian na zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek przyjmujących preparaty hormonalne jednocześnie z lamotryginą. Dlatego tez pacjentki należy poinformować o konieczności niezwłocznego powiadamiania lekarza w przypadku wystąpienia zmian w cyklu miesiączkowym, takich jak krwawienie międzymiesiączkowe.

Reduktaza dihydrofolianowa

Lamotrygina wykazuje słabe działanie hamujące na reduktazę kwasu dihydrofoliowego, więc istnieje możliwość zaburzeń metabolizmu folianów podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.6). Jednak w przypadku długotrwałego stosowania u ludzi, lamotrygina nie powodowała znaczących zmian

stężenia hemoglobiny, średniej objętości krwinek ani stężeń folianów w surowicy albo erytrocytach przez okres do 1 roku, a podczas stosowania leku przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian stężeń folianów w krwinkach czerwonych.

Niewydolność nerek

W badaniach z pojedynczą dawką u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, stężenia lamotryginy w osoczu nie ulegały istotnej zmianie. Jednakże u pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji metabolitu glukuronidowego; dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci stosujący inne preparaty zawierające lamotryginę

Pacjentom stosującym obecnie inne preparaty zawierające lamotryginę nie należy podawać produktu Epitrigine bez konsultacji z lekarzem.

Substancje pomocnicze produktu Epitrigine, tabletki:

Produkt Epitrigine, tabletki zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Rozwój dziecka

Brak danych dotyczących wpływu lamotryginy na wzrost, dojrzewanie płciowe, rozwój poznawczy, emocjonalny i behawioralny u dzieci.

Środki ostrożności dotyczące leczenia padaczki

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie produktu Epitrigine może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeżeli produkt Epitrigine nie musi być nagle odstawiony ze względów bezpieczeństwa (np. wysypka), jego dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres dwóch tygodni.

W literaturze istnieją doniesienia, że ciężkie napady padaczkowe ze stanem padaczkowym, mogą prowadzić do rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolności wielonarządowej oraz rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego, które czasami prowadzą do zgonu. Podobne przypadki obserwowano w związku ze stosowaniem lamotryginy.

Może być zaobserwowane znaczące klinicznie zwiększenie częstości napadów padaczkowych zamiast jego zmniejszenia. U pacjentów z więcej niż jednym typem napadów, należy przeanalizować korzyści dotyczące kontroli jednego typu napadów w stosunku do jakiegokolwiek pogorszenia objawów innego typu napadów.

Objawy napadów mioklonicznych mogą ulec pogorszeniu po zastosowaniu lamotryginy.

Dane sugerują, że odpowiedź na leczenie w połączeniu z induktorami enzymów jest mniejsza niż w przypadku połączenia z lekami przeciwpadaczkowymi nie indukującymi enzymów. Przyczyna nie jest jasna.

U dzieci stosujących lamotryginę w leczeniu typowych napadów nieświadomości, skuteczność może nie być uzyskana u wszystkich pacjentów.

Środki ostrożności dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi i innymi zaburzeniami psychicznymi.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko u osób dorosłych.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są UDP-glukuronylotransferazy. Brak jest dowodów na to, że lamotrygina powoduje istotną klinicznie indukcję lub hamowanie aktywności wątrobowych enzymów oksydacyjnych metabolizujących leki

i istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między lamotryginą i lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale jest to działanie znikome i jest mało prawdopodobne, aby miało istotne konsekwencje kliniczne.

Tabela 6: Wpływ innych produktów leczniczych na glukuronidację lamotryginy

Produkty lecznicze, które znacząco hamują glukuronidację lamotryginy	Produkty lecznicze, które znacząco indukują glukuronidację lamotryginy	Produkty lecznicze, które ani nie hamują ani nie indukują w istotny sposób glukuronidacji lamotryginy
Walproinian	Fenytoina	Oksykarbazepina
	Karbamazepina	Felbamat
	Fenobarbital	Gabapentyna
	Prymidon	Lewetyracetam
	Ryfampicyna	Pregabalina
	Lopynawir/rytonawir	Topiramat
	Połączenie etynyloestradiolu/lewonorgestrelu*	Zonisamid
		Lit
		Bupropion
		Olanzapina

*Nie badano interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, ale mogą one w podobny sposób oddziaływać na parametry farmakokinetyczne lamotryginy (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Walproinian, który hamuje glukuronidację lamotryginy, zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża prawie dwukrotnie średni okres półtrwania lamotryginy. U pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).
Niektóre leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon), które uaktywniają enzymy metabolizujące leki w wątrobie, powodują indukcję glukuronidacji lamotryginy i przyspieszają metabolizm lamotryginy. U pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę, karbamazepinę, fenobarbital lub prymidon należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Opisywano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym zawroty głowy, ataksja, podwójne widzenie, zaburzenia ostrości wzroku i nudności, występujące u pacjentów przyjmujących karbamazepinę po wprowadzeniu do leczenia lamotryginy. Objawy te zwykle ustępowały po zmniejszeniu dawki karbamazepiny. Podobne działanie zaobserwowano podczas badania, w którym dorosłym zdrowym ochotnikom podawano lamotryginę i oksykarbazepinę, nie badano jednak wpływu zmniejszenia dawki.

Istnieją doniesienia w literaturze o zmniejszeniu stężenia lamotryginy podczas podawania lamotryginy w połączeniu z oksykarbazepiną. Jednakże w badaniu prospektywnym, w którym zdrowym dorosłym ochotnikom podawano 200 mg lamotryginy i 1200 mg oksykarbazepiny, oksykarbazepina nie zmieniała metabolizmu lamotryginy, a lamotrygina nie zmieniała metabolizmu oksykarbazepiny. Dlatego też u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie z oksykarbazepiną, należy zastosować schemat dawkowania dla leczenia skojarzonego bez walproinianu i bez induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie felbamatu (1200 mg dwa razy na dobę,) i lamotryginy (100 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) nie wykazano istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lamotryginy.

Opierając się, na analizie retrospektywnej stężeń w osoczu u pacjentów otrzymujących lamotryginę, zarówno z gabapentyną, jak i bez gabapentyny, gabapentyna nie zmieniała klirensu lamotryginy. Potencjalne interakcje między lewetyracetamem i lamotryginą oceniano na podstawie analiz stężeń obydwu substancji w surowicy podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Dane te wskazują, że lamotrygina nie wpływa na farmakokinetykę lewetyracetamu i że lewetyracetam nie wpływa na farmakokinetykę lamotryginy.
Na stężenia stacjonarne lamotryginy w osoczu nie wpływało równoczesne podawanie pregabaliny (200 mg, 3 razy dziennie). Nie zachodzą interakcje farmakokinetyczne między lamotryginą i pregabaliną.
Topiramat nie powodował zmiany stężeń lamotryginy w osoczu. Podawanie lamotryginy powodowało zwiększenie stężeń topiramatu o 15%.
W badaniu z udziałem pacjentów chorych na padaczkę, jednoczesne podawanie zonisamidu (200 do 400 mg/dobę,) i lamotryginy (150 do 500 mg/dobę,) przez 35 dni nie wywierało znaczącego wpływu na farmakokinetykę lamotryginy.
Chociaż donoszono o zmianach stężeń innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu, w kontrolowanych badaniach nie udowodniono oddziaływania lamotryginy na stężenia w osoczu jednocześnie podawanych leków przeciwpadaczkowych. Badania *in vitro* dowodzą, że lamotrygina nie wypiera innych leków przeciwpadaczkowych z miejsc wiązania z białkami.

Interakcje z innymi lekami psychotropowymi

Farmakokinetyka litu po podaniu 2 g bezwodnego glukonianu litu dwa razy na dobę, przez sześć dni 20 zdrowym osobom nie uległa zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania lamotryginy w dawce 100 mg/dobę.
Wielokrotne podanie doustnych dawek bupropionu nie miało statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lamotryginy u 12 pacjentów i powodowało jedynie nieznaczne zwiększenie wartości AUC dla glukuronidu lamotryginy.
W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, olanzapina w dawce 15 mg spowodowała zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy, średnio odpowiednio o 24% i 20%. Nie oczekuje się aby efekty zwiększenia tych wartości miały znaczenie kliniczne. Lamotrygina w dawce 200 mg nie wpływała na farmakokinetykę olanzapiny.
Wielokrotne podanie doustnych dawek lamotryginy wynoszących 400 mg na dobę, nie miało klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki rysperydonu wynoszącej 2 mg u 14 zdrowych dorosłych ochotników. Po jednoczesnym podaniu 2 mg rysperydonu łącznie z lamotryginą, 12 na 14 ochotników zgłaszało senność, podczas gdy po przyjęciu samego rysperydonu ten stosunek wynosił 1 na 20, natomiast przy podawaniu samej lamotryginy nie było zgłoszeń.
Badania *in vitro* wykazały, że tworzenie głównego metabolitu lamotryginy, 2-N-glukuronidu, było w minimalnym stopniu hamowane przez amitryptylinę, bupropion, klonazepam, haloperidol lub lorazepam. Badania te wskazują również, że mało prawdopodobne jest hamowanie metabolizmu lamotryginy przez klozapinę, fluoksetynę, fenelzynę, rysperydon, sertralinę i trazodon. W dodatku tego badanie metabolizmu bufuralolu w mikrosomach ludzkiej wątroby sugeruje, ze lamotrygina nie zmniejsza klirensu leków metabolizowanych głównie przez CYP2D6.

Interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę lamotryginy

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek podawanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych zawierających połączenie 30 µg etynyloestradiolu/150 µg lewonorgestrelu wywoływało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy średnio odpowiednio o 52% i 39%. Stężenie lamotryginy w surowicy wzrastało podczas tygodnia, w którym prowadzona była terapia nieaktywna (tydzień bez tabletki antykoncepcyjnej), ze stężeniem lamotryginy przed podaniem kolejnej dawki, pod koniec tygodnia, w którym nie stosowano substancji czynnej, które było średnio około dwukrotnie większe niż podczas stosowania preparatu (patrz punkt 4.4). Nie jest konieczne dostosowywanie zalecanego schematu zwiększania dawki dla lamotryginy wyłącznie ze względu na stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ale w większości przypadków rozpoczęcia lub zakończenia stosowania

hormonalnych środków antykoncepcyjnych konieczne będzie zwiększenie lub zmniejszenie podtrzymującej dawki lamotryginy (patrz punkt 4.2).

Wpływ lamotryginy na farmakokinetykę hormonalnych środków antykoncepcyjnych
W badaniu z udziałem 16 ochotniczek stosowanie lamotryginy w dawce 300 mg po osiągnięciu stanu stacjonarnego nie wpływało na farmakokinetykę etynyloestradiolu zawartego w złożonej doustnej tabletce antykoncepcyjnej. Obserwowano niewielki wzrost klirensu lewonorgestrelu po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} dla lewonorgestrelu przeciętnie o odpowiednio 19% i 12%. Przeprowadzony podczas badania pomiar stężenia FSH, LH i estradiolu w surowicy wskazywał na pewne osłabienie hamowania czynności hormonalnej jajników u niektórych kobiet, chociaż pomiary stężenia progesteronu w surowicy nie wykazywały hormonalnych dowodów wystąpienia owulacji u żadnej z 16 pacjentek. Nie jest znany wpływ niewielkiego zwiększenia klirensu lewonorgestrelu oraz zmian stężenia FSH i LH w surowicy na aktywność owulacyjną jajników (patrz punkt 4.4). Nie badano wpływu dawek lamotryginy innej niż 300 mg/dobę i nie prowadzono badań z innymi preparatami zawierającymi żeńskie hormony płciowe.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
W badaniu z udziałem 10 ochotników płci męskiej, ryfampicyna powodowała zwiększenie klirensu lamotryginy i skracała okres półtrwania lamotryginy ze względu na indukcję enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za glukuronidację. U pacjentów przyjmujących równocześnie rifampicynę należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).
W badaniu z udziałem zdrowych ochotników połączenie lopinawiru/rytonawiru powodowało zmniejszenie stężenia lamotryginy w osoczu mniej więcej o połowę prawdopodobnie z powodu indukcji glukuronidacji. U pacjentów przyjmujących równocześnie lopinawir/rytonawir należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

4.6 Ciąża i laktacja

Ogólne zagrożenia związane z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety potencjalnie mogące zajść w ciąże, powinny zasięgnąć porady specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, należy przeanalizować potrzebę, leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większe u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe w porównaniu do spodziewanej częstości w populacji ogólnej, wynoszącej około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami rozwojowymi są rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego i zaburzenia rozwoju cewy nerwowej. Leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego jeżeli jest to tylko możliwe, należy stosować monoterapię.

Zagrożenie związane z zastosowaniem lamotryginy

Ciąża
Badania epidemiologiczne obejmujące całkowitą liczbę około 2000 kobiet, otrzymujących podczas ciąży lamotryginę w monoterapii, nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W jednym z rejestrów odnotowano zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia lub wargi. Inne źródła danych tego nie potwierdzają. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3).
Jeżeli konieczne jest leczenie lamotryginą podczas ciąży, zaleca się stosowanie najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej.

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego i teoretycznie może powodować zwiększenie ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu poprzez zmniejszenie stężenia kwasu foliowego (patrz punkt 4.4). Można rozważyć stosowanie kwasu foliowego w przypadku planowania ciąży i we wczesnym okresie ciąży.
Zmiany fizjologiczne w czasie ciąży mogą wpływać na stężenie i (lub) skuteczność terapeutyczną lamotryginy. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu stężenia lamotryginy w osoczu podczas ciąży, z potencjalnym zagrożeniem utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Stężenie lamotryginy po urodzeniu może gwałtownie wzrastać, z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu należy monitorować stężenie lamotryginy w surowicy przed ciążą, podczas ciąży i po ciąży, jak również zaraz po urodzeniu. W razie potrzeby dawka powinna być dostosowana w celu utrzymania stężenia lamotryginy w surowicy na tym samym poziomie co przed ciążą, lub dostosowana zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Oprócz tego po urodzeniu należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki.

Laktacja
Dane wskazują, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego. U niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy osiągały wartości, przy których mogą występować efekty farmakologiczne.
Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeżeli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, niemowlę należy monitorować pod kątem działań niepożądanych.

Płodność
Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzenia płodności przez lamotryginę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Z uwagi na różnice osobnicze w reakcji na leki przeciwpadaczkowe, pacjenci przyjmujący produkt Epitrigine w leczeniu padaczki powinni skonsultować się z lekarzem w kwestiach dotyczących specyficznych problemów związanych z prowadzeniem pojazdów mechanicznych i padaczką.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. W dwóch badaniach z udziałem ochotników udowodniono, że wpływ lamotryginy na precyzyjną koordynację wzrokowo-ruchową, ruchy gałek ocznych, zdolność zachowania równowagi ciała i subiektywne działanie sedatywne, nie różnił się od placebo. W badaniach klinicznych lamotryginy zgłaszano działania niepożądane o charakterze neurologicznym, takie jak zawroty głowy czy podwójne widzenie. Z tego względu przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych i obsługiwaniem urządzeń mechanicznych w ruchu pacjenci powinni ocenić, jak wpływa na nich leczenie produktem Epitrigine.

4.8 Działania niepożądane

Zgodnie z obecnie dostępnymi danymi, działania niepożądane zostały podzielone na występujące podczas leczenia padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.
Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę obie kategorie działań niepożądanych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Padaczka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo rzadko: nieprawidłowości hematologiczne, w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.
Częstość nieznana: limfadenopatia.

Zaburzenia hematologiczne oraz limfadenopatia mogą ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości (patrz Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: zespół nadwrażliwości** (w tym objawy takie jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynności wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe, niewydolność wielonarządowa).

**Istnieją doniesienia również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowości w wynikach badań krwi i badań czynnościowych wątroby. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i w rzadkich przypadkach może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem Epitrigine, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

Zaburzenia psychiczne
Często: agresja, drażliwość.
Bardzo rzadko: splątanie, omamy, tiki.

Zaburzenia układu nerwowego
W badaniach klinicznych podczas monoterapii:
Bardzo często: bó1 głowy.
Często: senność, zawroty głowy, drżenie, bezsenność.
Niezbyt często: ataksja.
Rzadko: oczopląs.

Podczas innych doświadczeń klinicznych:
Bardzo często: senność, ataksja, zawroty głowy, ból głowy.
Często: oczopląs, drżenie, bezsenność.
Bardzo rzadko: pobudzenie, chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetoza, zwiększenie częstości napadów padaczkowych.
Częstość nieznana: aseptyczne zapalenie opon.

Istnieją doniesienia, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona, a w pojedynczych przypadkach może wywoływać objawy pozapiramidowe i choreoatetozę u pacjentów bez pierwotnego schorzenia.

Zaburzenia oka
W badaniach klinicznych podczas monoterapii:
Niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.

Podczas innych doświadczeń klinicznych:
Bardzo często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.
Rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia żołądka i jelit
W badaniach klinicznych podczas monoterapii:
Często: nudności, wymioty, biegunka.
Podczas innych doświadczeń klinicznych:
Bardzo często: nudności, wymioty.
Często: biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie wyników badań czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby są zwykle związane z reakcjami nadwrażliwości, ale zgłaszano także pojedyncze przypadki bez widocznych oznak nadwrażliwości.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo często: wysypka skórna.
Rzadko: zespół Stevens-Johnsona.
Bardzo rzadko: martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych u osób dorosłych, wysypka skórna wystąpiła u maksymalnie 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5% pacjentów przyjmujących placebo. U 2% pacjentów wysypka skórna spowodowała konieczność odstawienia leczenia lamotryginą. Wysypka, zwykle grudkowo-plamista, występowała zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu Epitrigine (patrz punkt 4.4).

Informowano o przypadkach wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym zespołu Stevensa-Johnsona czy martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (zespół Lyella). Pomimo tego, że u większości pacjentów objawy ustępowały po odstawieniu leczenia lamotryginą, u niektórych następowało nieodwracalne bliznowacenie i, w rzadkich przypadkach, zgon (patrz punkt 4.4).

Ogólne ryzyko wysypki ma ścisły związek z:
- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i zbyt szybkim zwiększaniem dawki, niezgodnym z zaleceniami (patrz punkt 4.2)
- jednoczesnym podawaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Informowano również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych (patrz Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadko: zespół rzekomotoczniowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: zmęczenie.

<u>Zaburzenia afektywne dwubiegunowe</u>
Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę poniższe działania niepożądane oraz działania niepożądane obserwowane w przypadku padaczki.

Zaburzenia układu nerwowego
Podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
Bardzo często: bó1 głowy.
Często: pobudzenie, senność, zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit
Podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
Często: suchość w ustach.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
Bardzo często: wysypka skórna.
Rzadko: zespół Stevens-Johnsona.

Biorąc pod uwagę wszystkie badania dotyczące stosowania lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (kontrolowane i niekontrolowane), wysypki skórne występowały u 12% pacjentów leczonych lamotryginą. Natomiast w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wysypka skórna występowała u 8% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 6% pacjentów przyjmujących placebo.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Podczas badan klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
Często: bóle stawów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Podczas badań klinicznych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
Często: bó1, bó1 pleców.

4.9 Przedawkowanie

Objawy i oznaki
Donoszono o przyjęciu dawki 10 do 20 razy większej od maksymalnej dawki terapeutycznej. Przedawkowanie powodowało objawy takie jak oczopląs, ataksja, zaburzenia świadomości i śpiączka.

Postępowanie
W przypadku przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i stosować odpowiednie leczenie objawowe. Jeżeli to wskazane, należy prowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywny, środki przeczyszczające lub płukanie żołądka).
Nie ma doświadczeń dotyczących hemodializy jako sposobem leczenia przedawkowania. U sześciu ochotników z niewydolnością nerek podczas 4-godzinnej hemodializy z organizmu usunięto 20% lamotryginy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX09.

Mechanizm działania:
Wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa

kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

Z kolei mechanizm działania leczniczego lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych nie został ustalony, chociaż prawdopodobnie istotne znaczenie ma tu interakcja z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach określających wpływ leków na ośrodkowy układ nerwowy wykazano, że wyniki uzyskane dla dawki lamotryginy wynoszącej 240 mg, podawanej zdrowym ochotnikom, nie różniły się od wyników dla placebo, podczas gdy podanie zarówno 1000 mg fenytoiny jak i 10 mg diazepamu znacznie zaburzało precyzyjną koordynację wzrokowo-słuchową i ruchy gałek ocznych, nasilało zaburzenia równowagi ciała oraz wywierało subiektywne działanie uspokajające.

W innym badaniu pojedyncze dawki doustne karbamazepiny wynoszące 600 mg znacznie zaburzały precyzyjną koordynację wzrokowo-słuchową i ruchy gałek ocznych, jednocześnie nasilając zaburzenia równowagi i częstość akcji serca, podczas gdy wyniki dla dawek lamotryginy wynoszących 150 mg i 300 mg nie różniły się od placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku od 1 do 24 miesiąca.

Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii w leczeniu napadów częściowych u pacjentów w wieku od 1 do 24 miesięcy została oceniona w niewielkim podwójnie ślepym kontrolowanym placebo badaniu nawrotów. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów z zastosowaniem schematu zwiększania dawki podobnego do tego u dzieci w wieku od 2 do 12 lat. Tabletki zawierające 2 mg lamotryginy są najmniejszą dostępną mocą i z tego względu w niektórych przypadkach w fazie zwiększania dawki dostosowano standardowy schemat dawkowania (na przykład poprzez podawanie tabletki 2 mg co drugi dzień, jeżeli obliczona dawka dobowa wynosiła mniej niż 2 mg). Stężenie w surowicy badano pod koniec drugiego tygodnia zwiększania dawki i kolejne dawki zmniejszano lub ich nie zwiększano, jeżeli stężenie było większe niż 0,41 µg/ml, czyli oczekiwane stężenie u dorosłych w tym czasie. Pod koniec drugiego tygodnia u niektórych pacjentów wymagane było zmniejszenie dawki maksymalnie o 90%. Trzydziestu ośmiu badanych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (> 40% zmniejszenie częstości napadów) było randomizowanych do placebo lub kontynuacji leczenia lamotryginą. Odsetek badanych z niepowodzeniem terapeutycznym wynosił 84% *(*16/19 badanych) w ramieniu z placebo i 58% *(*11/19 badanych) w ramieniu z lamotryginą. Różnica nie była statystycznie istotna: 26,3% CI95% -2,6% <> 50.2%, p=0,07.

W sumie 256 pacjentów w wieku od 1 do 24 miesiąca życia poddano ekspozycji na lamotryginę w zakresie dawek od 1 do 15 mg/kg/dobę przez okres do 72 tygodni. Profil bezpieczeństwa stosowania lamotryginy u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat był podobny do tego u dzieci starszych, z wyjątkiem tego, że częściej obserwowano klinicznie istotne nasilenie objawów napadów padaczkowych (>=50%) u dzieci w wieku poniżej 2 lat (26%) w porównaniu do dzieci starszych (14%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut

Brak danych dotyczących stosowania w monoterapii w napadach związanych z zespołem Lennox-Gastaut.

Skuteczność kliniczna w zapobieganiu występowania epizodów zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

Skuteczność lamotryginy w zapobieganiu występowaniu epizodów zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I została oceniona w dwóch badaniach.

Badanie SCAB2003 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i litem badaniem mającym na celu ocenę skuteczności stałej

dawki w długoterminowym zapobieganiu nawrotów objawów tego samego epizodu depresji i (lub) manii i zapobieganiu występowania kolejnych epizodów depresji i/lub manii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje ciężki epizod depresyjny. Po ustabilizowaniu nastroju przez zastosowanie lamotryginy w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, pacjentów losowo przydzielano do jednej z pięciu grup terapeutycznych: leczonej lamotryginą (50, 200, 400 mg/dobę), leczonej litem (stężenie w surowicy od 0,8 do 1,1 mmol/l) lub leczonej placebo, przez okres maksymalnie 76 tygodni (18 miesięcy). Głównym punktem końcowym był czas do interwencji z powodu wystąpienia epizodu zaburzeń nastroju („TIME"), gdzie interwencja polegała na zastosowaniu dodatkowej farmakoterapii lub leczenia elektrowstrząsami. Badanie SCAB2006 miało podobny projekt do badania SCAB2003, jednakże różniło się tym od badania SCAB2003, że uwzględniało zastosowanie zmiennej dawki lamotryginy (100 do 400 mg/dobę) oraz pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje epizod manii. Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7
Podsumowanie wyników badań skuteczności lamotryginy w *zapobieganiu występowania epizodów zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu 1.*

Odsetek pacjentów, u których do 76 tygodnia nie wystąpiły zaburzenia						
	Badanie SCAB2003 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I			**Badanie SCAB2006 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I**		
Kryterium włączenia	Ciężki epizod depresyjny			Ciężki epizod maniakalny		
	Lamotrygina	Lit	Placebo	Lamotrygina	Lit	Placebo
Bez interwencji	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Wartości p Test log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez depresji	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Wartości p Test log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	
Bez manii	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Wartości p Test log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Analizy pomocnicze czasu do momentu wystąpienia pierwszego epizodu depresyjnego, czasu do momentu wystąpienia pierwszego epizodu maniakalnego/hipomaniakalnego lub epizodu mieszanego wykazały, że u pacjentów leczonych lamotryginą czas do momentu wystąpienia pierwszego epizodu depresyjnego był istotnie dłuższy niż u pacjentów przyjmujących placebo, a różnica długości czasu do momentu wystąpienia epizodu maniakalnego/hipomaniakalnego lub epizodów mieszanych pomiędzy poszczególnymi rodzajami leczenia nie była istotna statystycznie.

Skuteczność lamotryginy stosowanej w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój nie była dotychczas badana.

Analiza zdarzeń związanych z samobójstwem

Częstość występowania myśli i zachowań samobójczych została oceniona w zbiorczej analizie kontrolowanych placebo badań klinicznych obejmujących w sumie 6467 pacjentów leczonych lamotryginą w różnych wskazaniach.

W podgrupie badań w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych częstość przypadków była ilościowo, lecz nie statystycznie znamiennie większa dla lamotryginy (29/1212 [2.4%]) w porównaniu z placebo (19/1054 [1,8%]). W analizie zbiorczej wskazań psychiatrycznych, przypadki były częstsze

w pierwszym miesiącu leczenia u pacjentów przyjmujących lamotryginę. Przypadki zachowań samobójczych były częstsze u mężczyzn.

W podgrupie badań w leczeniu padaczki nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic częstości przypadków pomiędzy lamotryginą a placebo. Chociaż liczba przypadków myśli i zachowań samobójczych była zbyt mała *(*6/1073 [0,6%] dla lamotryginy i 2/805 [0,3%] dla placebo) by umożliwić odpowiednie porównanie częstości ich występowania, względna częstość odnotowana w tym badaniu z zastosowaniem lamotryginy była zgodna z efektem klasy leków przeciwpadaczkowych (patrz punkt 4.4).

Badanie wpływu lamotryginy na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu
W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników oceniano wpływ powtarzanych dawek lamotryginy (do 400 mg/dobę) na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu, stosując 12-odprowadzeniowy EKG. Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu lamotryginy na odstęp QT w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Lamotrygina ulega szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu z jelit, bez znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 2,5 godziny po doustnym podaniu lamotryginy. Posiłek powoduje nieznaczne wydłużenie czasu wystąpienia maksymalnego stężenia, ale nie ma wpływu na stopień wchłaniania. Istnieją znaczne różnice międzyosobnicze w maksymalnych stężeniach leku w stanie stacjonarnym, natomiast u jednej osoby stężenia te rzadko się różnią.

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza wynosi około 55%; wystąpienie działań toksycznych związanych z wyparciem leku z miejsc wiązania z białkami osocza jest bardzo mało prawdopodobne.

Objętość dystrybucji wynosi 0,92 do 1,22 l/kg.

Metabolizm
Stwierdzono, ze enzymy odpowiedzialne za metabolizm lamotryginy to UDP-glukuronylotransferazy.

Lamotrygina w niewielkim stopniu indukuje własny metabolizm, w zależności od dawki. Brak jednak dowodów na to, ze lamotrygina wpływa na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych, a dane wskazują, że interakcje lamotryginy z produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale enzymów cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

Eliminacja
Średni klirens w osoczu u osób zdrowych wynosi około 30 ml/min. Klirens lamotryginy odbywa się głównie na drodze metabolizmu do pochodnych glukuronidowych, które są następnie eliminowane z moczem. Mniej niż 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Tylko około 2% pochodnych lamotryginy jest wydalane z kałem. Klirens i okres półtrwania nie są zależne od dawki. Średni okres półtrwania w osoczu u zdrowych osób jest szacowany na około 33 godziny (w zakresie od 14 do 103 godzin). W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Gilberta średni klirens był zmniejszony o 32% w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, ale jego wartości mieściły się w zakresie stwierdzanym dla ogólnej populacji.

Na okres półtrwania lamotryginy duży wpływ mają podawane jednocześnie produkty lecznicze. Średni okres półtrwania ulega skróceniu do około 14 godzin podczas podawania z produktami leczniczymi indukującymi glukuronidację, takimi jak karbamazepina i fenytoina, natomiast wydłużeniu do około 70 godzin w przypadku podawania łącznie z walproinianem (patrz punkt 4.2).

Liniowość

W badaniu najwyższej pojedynczej dawki stwierdzono, że farmakokinetyka lamotryginy jest liniowa w zakresie do 450 mg.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci:

Klirens w przeliczeniu na masę ciała jest większy u dzieci niż u dorosłych, przy czym najwyższe wartości występują u dzieci w wieku poniżej pięciu lat. Okres półtrwania lamotryginy jest zazwyczaj krótszy u dzieci niż u dorosłych, przy średniej wartości wynoszącej około 7 godzin, w przypadku podawania z produktami leczniczymi indukującymi enzymy, takimi jak karbamazepina czy fenytoina, i ulega podwyższeniu do średnio 45 do 50 godzin w przypadku podawania łącznie z walproinianem (patrz punkt 4.2).

Niemowlęta w wieku ad 2 do 26 miesięcy

W grupie 143 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 26 miesięcy, o masie ciała od 3 do 16 kg, klirens uległ zmniejszeniu w porównaniu do starszych dzieci o tej samej masie ciała, którym podano podobne dawki doustne w przeliczeniu na kilogram masy ciała do tych stosowanych u dzieci w wieku powyżej 2 lat. Średni okres półtrwania u niemowląt w wieku poniżej 26 miesięcy jest szacowany na 23 godziny w przypadku przyjmowania leków indukujących enzymy, 136 godzin w przypadku skojarzonego leczenia walproinianem i 38 godzin u pacjentów, których leczono nie podając leków indukujących lub hamujących enzymy. Zmienność międzyosobnicza klirensu po podaniu doustnym była duża w grupie pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 26 miesięcy (47%). Przewidywane wartości stężeń w osoczu u dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy mieściły się zazwyczaj w zakresie podobnym do dzieci starszych, chociaż zanotowanie większych wartości C_{max} jest prawdopodobne u niektórych dzieci o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Osoby w podeszłym wieku

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych uwzględniających pacjentów z padaczką, zarówno młodych, jak i w podeszłym wieku, biorących udział w tych samych badaniach wskazują, że klirens lamotryginy nie zmieniał się w klinicznie istotnym zakresie. Po podaniu pojedynczej dawki klirens zmniejszał się o 12% z 35 ml/min. w wieku 20 lat do 31 ml/min. w wieku 70 lat. Po 48 tygodniach leczenia zmniejszenie wyniosło 10%, odpowiednio 41 i 37 ml/min. dla grupy osób młodych i w podeszłym wieku. Oprócz tego badano farmakokinetykę lamotryginy u 12 zdrowych osób po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 150 mg. Średni klirens u osób w podeszłym wieku (0,39 ml/min/kg*)* mieści się w przedziale średnich wartości klirensu (0,31 do 0,65 ml/min/kg*)* określonym w dziewięciu badaniach z udziałem osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę wynoszącą od 30 do 450 mg lamotryginy.

Niewydolność nerek

Dwunastu ochotnikom z przewlekłą niewydolnością nerek i kolejnym sześciu osobom poddawanym hemodializie podano pojedynczą dawkę lamotryginy wynoszącą 100 mg. Średni klirens wynosił 0,42 ml/min/kg (przewlekła niewydolność nerek), 0,33 ml/min/kg (między hemodializami) i 1,57 ml/min/kg (podczas hemodializy), w porównaniu do 0,58 ml/min/kg u zdrowych ochotników. Średnie okresy półtrwania w osoczu wynosiły 42,9 godziny (przewlekła niewydolność nerek), 57,4 godziny (między hemodializami) i 13,0 godzin (podczas hemodializy), w porównaniu z 26,2 godziny u zdrowych ochotników.

Podczas sesji hemodializy trwającej 4 godziny średnio około 20% (przedział = 5,6 do 35,1) ilości lamotryginy obecnej w organizmie ulegało eliminacji. Dla tej populacji pacjentów początkowe dawki lamotryginy powinny być ustalone z uwzględnieniem innych jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych; u pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek mogą być skuteczne zmniejszone dawki podtrzymujące (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby
Badania farmakokinetyczne przeprowadzono u 24 pacjentów z różnym stopniem niewydolności wątroby i u 12 zdrowych pacjentów, którym podano pojedynczą dawkę lamotryginy. Mediana klirensu lamotryginy u pacjentów z niewydolnością wątroby stopnia A, B lub C (klasyfikacja Child-Pugh) wynosiła odpowiednio 0,31, 0,24 lub 0,10 ml/min/kg, w porównaniu do 0,34 ml/min/kg u osób zdrowych. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby należy zazwyczaj zmniejszyć dawki początkową, eskalacyjną i podtrzymującą (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wykazały brak specjalnych zagrożeń dla ludzi, opierając się na badaniach farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjału rakotwórczości.

W badaniach rozrodczości i toksyczności rozwojowej u gryzoni i królików nie obserwowano działania teratogennego, oprócz zmniejszonej masy ciała płodu i opóźnionego kostnienia szkieletu, przy ekspozycji mniejszej lub zbliżonej do przewidywanej w warunkach klinicznych. Ponieważ nie było możliwe przeprowadzenie badań na zwierzętach przy większej ekspozycji, z uwagi na toksyczność dla matki, działanie teratogenne lamotryginy przy ekspozycji większej niż w warunkach klinicznych nie zostało określone.

Podczas podawania lamotryginy szczurom w zaawansowanej ciąży i w początkowym okresie pourodzeniowym obserwowano zwiększoną śmiertelność płodu oraz pourodzeniową. Działania te obserwowano przy przewidywanej ekspozycji w warunkach klinicznych.

U młodych szczurów przy stężeniach około dwukrotnie wyższych od dawki terapeutycznej dla ludzi dorosłych obserwowano wpływ na zdolność uczenia się w teście labiryntu, niewielkie opóźnienie w oddzieleniu się napletka od żołędzi i udrożnieniu pochwy oraz zmniejszony pourodzeniowy przyrost wagi u zwierząt F1.

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności przez lamotryginę. Lamotrygina powodowała zmniejszenie stężenia kwasu foliowego u szczurów. Uważa się, że niedobór kwasu foliowego ma związek ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych tak u zwierząt, jak i u ludzi.

Lamotrygina powodowała proporcjonalne do dawki hamowanie końcowego prądu kanału hERG w komórkach nerkowych embrionów ludzkich. Wartość IC50 była około dziewięć razy większa od maksymalnego stężenia przy niestosowaniu leku. Lamotrygina w dawkach do wartości dwukrotnie większych od maksymalnego stężenia przy niestosowaniu leku nie powodowała wydłużenia odstępu QT u zwierząt. W badaniu klinicznym nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu lamotryginy na odstęp QT zdrowych dorosłych ochotników (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu węglan ciężki
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/PVC): 7, 10, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1, 100 lub 100x1 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
A-8054 Graz
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11726

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

14.07.2005 r./

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-10-29