CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamistad 50 mg, 50 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 50 mg lamotryginy.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej.

Lamistad 50 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki, z oznakowaniem „50” z jednej strony.

Tabletki można dzielić na połowy.

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. Lamistad jest stosowany w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastaut.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat
- Leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut.
- Monoterapia w typowych napadach nieświadomości.

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

Lamistad nie jest wskazany w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej można rozproszyć w małej ilości wody (co najmniej takiej, by pokryła całą tabletkę) lub połknąć w całości z niewielką ilością wody.

Jeżeli obliczona dawka lamotryginy (na przykład w leczeniu dzieci z padaczką lub pacjentów z niewydolnością wątroby) nie odpowiada liczbie całych tabletek, należy podawać dawkę odpowiadającą mniejszej liczbie całych tabletek.

Ponowne rozpoczynanie leczenia
W przypadku ponownego rozpoczynania leczenia produktem Lamistad u pacjentów, którzy przerwali stosowanie produktu Lamistad z jakiejkolwiek przyczyny, należy ocenić potrzebę stopniowego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej, ponieważ ze stosowaniem dużych dawek początkowych i zbyt szybkim w stosunku do zalecanego schematu zwiększaniem dawek leku w okresie wprowadzania związane jest ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki (patrz punkt 4.4). Im dłuższa przerwa od ostatniej dawki, tym większą uwagę należy zwrócić na stopniowe zwiększanie dawki do dawki podtrzymującej. Jeśli czas od przerwania stosowania produktu Lamistad jest dłuższy niż pięciokrotny okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować właściwy schemat zwiększania dawki lamotryginy do dawki podtrzymującej.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem Lamistad u pacjentów, którzy wcześniej przerwali je z powodu wysypki, chyba że potencjalne korzyści przeważają wyraźnie nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku.

Padaczka
Zalecany schemat zwiększania dawek oraz dawki podtrzymujące u dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i powyżej (Tabela 1) oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat (Tabela 2) przedstawiono poniżej. Z uwagi na ryzyko wysypki, nie należy przekraczać zalecanych dawek lamotryginy: początkowej i podczas zwiększania dawek (patrz punkt 4.4).

W razie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub dodania do schematu leczenia zawierającego lamotryginę leków przeciwpadaczkowych lub innych, należy rozważyć wpływ, jaki może to mieć na farmakokinetykę lamotryginy (patrz punkt 4.5).

Tabela 1: Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej – zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki

Schemat dawkowania	Tygodnie 1+2	Tygodnie 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 2 dawkach podzielonych); Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50-100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 500 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5)**:**			
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	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) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 25-50 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w 2 dawkach podzielonych)	200-400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było

prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ rytonawirem.			zastosowanie dawki 700 mg/dobę w celu uzyskania żądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują 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) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50-100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1+2	Tygodnie 3+4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia w leczeniu typowych napadów 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)	1-10 mg/kg/dobę, chociaż u niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie większych dawek (do 15 mg/kg/dobę) w celu uzyskania pożądanej reakcji na leczenie. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5)**:**			
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	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) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,3 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym 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) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 1,2 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 400 mg/dobę
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**			
Ten schemat	0,3 mg/kg/dobę	0,6 mg/kg/dobę	1-10 mg/kg/dobę

dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	(raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	(raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	(raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5) należy zastosować schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			
*Jeżeli obliczona dawka dobowa u pacjentów przyjmujących walproinian wynosi 2,5 mg lub więcej, ale mniej niż 5 mg, wówczas można podać 5 mg produktu Lamistad, tabletki do sporządzania zawiesiny co drugi dzień przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. Jeżeli obliczona dawka dobowa lamotryginy u pacjentów przyjmujących walproinian jest mniejsza niż 2,5 mg, produktu Lamistad nie należy stosować.			

Aby zapewnić podawanie właściwej dawki terapeutycznej należy monitorować masę ciała dziecka, a w razie wystąpienia zmian należy odpowiednio dostosować dawkę. Prawdopodobne jest, że u pacjentów w wieku od dwóch do sześciu lat wymagane będzie zastosowanie dawek podtrzymujących z górnego zakresu zalecanego przedziału dawkowania.

W przypadku osiągnięcia kontroli objawów padaczki w leczeniu skojarzonym, można odstawić jednocześnie stosowane inne leki przeciwpadaczkowe i kontynuować leczenie produktem Lamistad w monoterapii.

Należy podkreślić, że stosując znajdujący się w obrocie produkt Lamistad, tabletki do sporządzania zawiesiny 5 mg, nie jest możliwe zgodne z zalecanymi wytycznymi rozpoczęcie leczenia lamotryginą u pacjentów pediatrycznych o wadze mniejszej niż 17 kg.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat
Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w terapii skojarzonej napadów częściowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Z tego względu Lamistad nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeżeli, opierając się na potrzebie klinicznej, decyzja o leczeniu zostanie jednak podjęta, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zalecany schemat zwiększania dawek oraz dawki podtrzymujące u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej przedstawiono w tabelach poniżej. Przejściowy schemat uwzględnia etap zwiększania dawek lamotryginy, aż do uzyskania stabilizującej dawki podtrzymującej w ciągu sześciu tygodni (Tabela 3), po którym można odstawić inne leki psychotropowe lub przeciwpadaczkowe, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione (Tabela 4). Dane dotyczące dostosowania dawki po dołączeniu do terapii innego leku psychotropowego lub przeciwpadaczkowego również przedstawiono poniżej (Tabela 5). Z uwagi na ryzyko wysypki, nie należy przekraczać zalecanych dawek lamotryginy: początkowej i podczas zwiększania dawek (patrz punkt 4.4).

Tabela 3: Dorośli w wieku 18 lat i powyżej – Zalecany schemat zwiększania dawki lamotryginy w celu osiągnięcia całkowitej podtrzymującej stabilizację dawki dobowej w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Schemat dawkowania	Tygodnie 1+2	Tygodnie 3+4	Tydzień 5	Docelowa dawka stabilizująca (tydzień 6)*
Lamotrygina stosowana w monoterapii LUB w leczeniu skojarzonym BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch	100 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch	200 mg/dobę – zwykle stosowana dawka docelowa

leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.		dawkach podzielonych)	dawkach podzielonych)	zapewniająca optymalną odpowiedź kliniczną. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Dawki w zakresie 100-400 mg/dobę stosowano w badaniach klinicznych.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5)**:**				
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	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 docelowa zapewniająca optymalną odpowiedź kliniczną. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) W zależności od odpowiedzi klinicznej można zastosować maksymalną dawkę 200 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**				
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym 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 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	300 mg/dobę w tygodniu 6., zwiększona do zwykle stosowanej dawki docelowej 400 mg/dobę w tygodniu 7., jeśli konieczne do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej (w dwóch dawkach podzielonych).
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.				

* Dawka docelowa zależy od odpowiedzi klinicznej na leczenie

Tabela 4: Dorośli w wieku 18 lat i powyżej – Całkowita dobowa dawka lamotryginy podtrzymująca stabilizację w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, po odstawieniu jednocześnie stosowanych leków.

Schemat leczenia	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy	Tydzień 1 (rozpoczynanie odstawiania)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne*

	(przed odstawieniem)			
Odstawienie walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy**:**				
Podczas odstawiania walproinianu należy dawkę stabilizującą podwoić, lecz nie zwiększać o więcej niż 100 mg w ciągu tygodnia	100 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką 200 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	
	200 mg/dobę	300 mg/dobę	400 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką 400 mg/dobę
Odstawienie induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5), w zależności od wyjściowej dawki lamotryginy**:**				
Ten schemat dawkowania należy stosować w trakcie odstawiania: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru	400 mg/dobę	400 mg/dobę	300 mg/dobę	200 mg/dobę
	300 mg/dobę	300 mg/dobę	225 mg/dobę	250 mg/dobę
	200 mg/dobę	200 mg/dobę	150 mg/dobę	100 mg/dobę
Odstawianie leków które w znaczącym stopniu NIE hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5)**:**				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w trakcie odstawiania leków, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	Utrzymywać dawkę docelową uzyskaną w trakcie etapu zwiększania dawek (200 mg/dobę; zakres dawek 100-400 mg/dobę)			
U pacjentów przyjmujących leki o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), zalecany jest schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.				

*Dawka może być w razie potrzeby zwiększona do 400 mg/dobę.

Tabela 5: Dorośli w wieku 18 lat i powyżej – dostosowanie dawki dobowej lamotryginy po dołączeniu innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących dostosowywania dawki dobowej lamotryginy po dołączeniu innych produktów leczniczych. Jednak opierając się na badaniach interakcji z innymi produktami leczniczymi, zaleca się następujący schemat dawkowania:

Schemat dawkowania	Aktualna stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed dołączeniem)	Tydzień 1 (rozpoczynanie dołączania)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne
Włączenie do terapii walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy**:**				
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w przypadku dołączania walproinianu, bez względu na inne	200 mg/dobę	100 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką 100 mg/dobę	
	300 mg/dobę	150 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką 150 mg/dobę	
	400 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką 200 mg/dobę	

<table>
<tr><td>stosowane jednocześnie leki.</td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="5">Włączenie do terapii induktorów glukuronidacji lamotryginy u pacjentów NIE przyjmujących walproinianu (patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Ten schemat dawkowania należy stosować w trakcie dołączania do terapii bez walproinianu:
fenytoiny
karbamazepiny
fenobarbitalu
prymidonu
ryfampicyny
lopinawiru/rytonawiru</td><td>200 mg/dobę</td><td>200 mg/dobę</td><td>300 mg/dobę</td><td>400 mg/dobę</td></tr>
<tr><td>150 mg/dobę</td><td>150 mg/dobę</td><td>225 mg/dobę</td><td>300 mg/dobę</td></tr>
<tr><td>100 mg/dobę</td><td>100 mg/dobę</td><td>150 mg/dobę</td><td>200 mg/dobę</td></tr>
<tr><td colspan="5">Dołączenie do terapii leków, które w znaczącym stopniu NIE hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):</td></tr>
<tr><td>Ten schemat dawkowania należy zastosować w trakcie dołączania do terapii leków, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.</td><td colspan="4">Utrzymywać dawkę docelową uzyskaną w trakcie etapu zwiększania dawek (200 mg/dobę; zakres dawek 100-400 mg/dobę)</td></tr>
<tr><td colspan="5">U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.</td></tr>
</table>

Przerwanie leczenia produktem Lamistad u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi
W badaniach klinicznych po nagłym przerwaniu leczenia lamotryginą nie zwiększała się częstość, nasilenie ani rodzaj działań niepożądanych w porównaniu z grupą placebo. Dlatego u tych pacjentów można przerwać stosowanie lamotryginy bez stopniowej redukcji dawki.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat
Stosowanie produktu Lamistad dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.4).

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Lamistad w szczególnych grupach pacjentów

Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne
Stosowanie połączenia etynyloestradiolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy i przez to zmniejszenie stężenia lamotryginy. Po etapie dostosowania dawki, konieczne może być stosowanie większych (nawet dwa razy) dawek podtrzymujących lamotryginy w celu osiągnięcia maksymalnej reakcji na leczenie. W ciągu tygodnia, w którym następuje przerwa w stosowaniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych, obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia lamotryginy w osoczu. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu, jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji; patrz punkt 4.4 i 4.5).

Rozpoczynanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE leczonych induktorami glukuronidacji lamotryginy
Dawka podtrzymująca lamotryginy w większości przypadków będzie wymagać zwiększenia nawet dwukrotnego (patrz punkt 4.4 i 4.5). Zaleca się, aby po rozpoczęciu stosowania hormonalnego

środka antykoncepcyjnego, zwiększać dawkę lamotryginy o 50 do 100 mg/dobę co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Zwiększanie dawek nie powinno wykraczać poza ten zakres, chyba że odpowiedź kliniczna wymaga zastosowania większych dawek. Można rozważyć kontrolę stężenia lamotryginy w osoczu przed i po rozpoczęciu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych w celu potwierdzenia utrzymania wyjściowego stężenia lamotryginy. W razie konieczności należy dostosować dawkę. U kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne zgodnie ze schematem tygodniowej przerwy („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych"), należy prowadzić kontrolę stężenia lamotryginy w ciągu 3 tygodnia stosowania produktu zawierającego substancję czynną, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Z uwagi na to, jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji; patrz punkt 4.4 i 4.5).

Przerywanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE leczonych induktorami glukuronidacji lamotryginy
Dawka podtrzymująca lamotryginy w większości przypadków będzie wymagać zmniejszenia nawet o 50% (patrz punkt 4.4 i 4.5). Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek dobowych lamotryginy o 50-100 mg/dobę co tydzień (nie przekraczając 25% całkowitej dawki stosowanej w ciągu tygodnia) w ciągu 3 tygodni, chyba że odpowiedź kliniczna wskazuje inaczej. Można rozważyć kontrolę stężenia lamotryginy w osoczu przed i po przerwaniu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, aby upewnić się, że zachowane jest wyjściowe stężenie lamotryginy. U kobiet chcących zaprzestać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych ze schematem, w którym przez jeden tydzień przyjmowany jest produkt niezawierający substancji czynnej („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych"), należy prowadzić kontrolę stężenia lamotryginy w 3. tygodniu stosowania produktu zawierającego substancję czynną, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Nie należy pobierać próbek w celu oceny stężeń lamotryginy po całkowitym zaprzestaniu stosowania tabletek antykoncepcyjnych w pierwszym tygodniu po odstawieniu.

Rozpoczynanie stosowania lamotryginy u pacjentek już przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne.
Zwiększania dawek należy dokonywać zgodnie z zalecanym schematem dawkowania zamieszczonym w tabelach.

Rozpoczynanie i przerywanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i leczonych induktorami glukuronidacji lamotryginy
Dostosowanie zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy może nie być konieczne.

Stosowanie z atazanawirem/rytonawirem
Nie powinno być konieczne dostosowanie zalecanej dawki lamotryginy, jeśli lamotrygina jest dołączana do istniejącego leczenia atazanawirem/rytonawirem. U pacjentów otrzymujących dawkę podtrzymującą lamotryginy i nie stosujących leków indukujących glukuronidacje, może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli do leczenia jest dołączany atazanawir/rytonawir, lub jej zmniejszenie, jeśli leczenie atazanawirem/rytonawirem jest przerwane. Po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia atazanawirem/rytonawirem, przez 2 tygodnie należy kontrolować stężenie lamotryginy w osoczu w celu określenia, czy nie jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z lopinawirem/rytonawirem
Nie powinno być konieczne dostosowanie zalecanej dawki lamotryginy, jeśli lamotrygina jest dołączana do istniejącego leczenia lopinawirem/rytonawirem. U pacjentów otrzymujących dawkę podtrzymującą lamotryginy i nie stosujących leków indukujących glukuronidacje, może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli do leczenia jest dołączany lopinawir/rytonawir, lub jej zmniejszenie, jeśli leczenie lopinawirem/rytonawirem jest przerwane. Po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia lopinawirem/rytonawirem, przez 2 tygodnie należy kontrolować stężenie lamotryginy w osoczu w celu określenia, czy nie jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Nie ma potrzeby dostosowywania zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy u pacjentów w podeszłym wieku nie różni się znacząco od farmakokinetyki lamotryginy u pacjentów młodszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lamistad u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek początkowe dawki lamotryginy powinny być uzależnione od rodzaju stosowanych jednocześnie produktów leczniczych; zredukowana dawka podtrzymująca może być skuteczna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Dawka początkowa, dawka w okresie zwiększania i dawka podtrzymująca u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) powinna być zmniejszona o około 50%, natomiast u osób z ciężka niewydolnością (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) o około 75%. Dawki w okresie zwiększania i dawki podtrzymujące należy dostosować do reakcji klinicznej (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka skórna
Informowano o niepożądanych reakcjach skórnych, które występowały zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. Większość przypadków wysypki ma łagodne nasilenie i ustępuje samoistnie, jednak informowano także o ciężkich przypadkach wysypki, wymagających hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy. Obejmowały one także potencjalnie zagrażające życiu reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczno-rozpływną naskórka (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów przyjmujących lamotryginę zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, częstość wysypek skórnych o znacznym nasileniu wynosiła około 1 na 500 pacjentów z padaczką. W około połowie tych przypadków stwierdzono zespół Stevensa-Johnsona (1 na 1000). W badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi częstość występowania wysypki o znacznym nasileniu wynosiła około 1 na 1000 przypadków.

Ryzyko wysypki skórnej o znacznym nasileniu jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Dostępne dane pochodzące z wielu badań klinicznych wskazują, że u dzieci z padaczką częstość wysypek wymagających hospitalizacji wynosiła od 1 na 300 do 1 na 100.

U dzieci początkowe objawy wysypki mogą być mylone z infekcją. Lekarze powinni brać pod uwagę możliwość reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, u których podczas pierwszych ośmiu tygodni terapii wystąpiła wysypka i gorączka.

Oprócz tego, ogólne ryzyko wysypki wydaje się wyraźnie związane z:
- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i niezgodnym z zaleceniami zbyt szybkim zwiększaniem dawki (patrz punkt 4.2),
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z alergią lub wysypką spowodowaną stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych w wywiadzie, ponieważ u tych pacjentów częstość występowania niecięższej wysypki po leczeniu lamotryginą była około trzy razy większa niż u pacjentów bez tych chorób w wywiadzie.

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpi wysypka, i odstawić leczenie produktem Lamistad, chyba że wystąpienie wysypki jest wyraźnie niezwiązane ze stosowaniem lamotryginy. Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem Lamistad u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wysypki spowodowanej wcześniejszym leczeniem lamotryginą, chyba że potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem.

Opisywano również wysypkę stanowiącą element zespołu nadwrażliwości, związanego z różnym nasileniem objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.8). Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne i, w rzadkich przypadkach, może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. Jeśli pojawą się takie objawy, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem Lamistad, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

Kliniczne nasilenie choroby i ryzyko samobójstwa
Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych również wykazała zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany i dostępne dane nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku lamotryginy.

Dlatego należy ściśle obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy myśli i zachowań samobójczych i rozważyć zastosowanie właściwego leczenia. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów zdarzeń związanych z samobójstwem.

U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi nasilenie objawów depresji i (lub) zdarzeń związanych z samobójstwem mogą wystąpić niezależnie od tego, czy przyjmują oni leki stosowane w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym produkt Lamistad. Dlatego pacjenci przyjmujący Lamistad w terapii zaburzeń afektywnych dwubiegunowych powinni być poddani ścisłej obserwacji pod kątem wystąpienia objawów klinicznego nasilenia choroby (w tym pojawienia się nowych objawów) oraz zdarzeń związanych z samobójstwem, zwłaszcza na początku leczenia lub w trakcie zmian dawkowania. Niektórzy pacjenci, na przykład ci z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, młodzi dorośli, lub pacjenci z nasilonymi myślami samobójczymi przed rozpoczęciem leczenia, mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

U pacjentów z objawami klinicznego nasilenia choroby (w tym z nowymi objawami) i (lub) myślami lub zachowaniami samobójczymi, 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/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy i przez to zmniejszenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.5). Zmniejszeniu stężenia lamotryginy towarzyszyła utrata kontroli nad napadami padaczkowymi. W większości przypadków po etapie stopniowego zwiększania dawki do uzyskania maksymalnej reakcji na leczenie będą konieczne większe (nawet dwukrotnie) dawki podtrzymujące lamotryginy. W przypadku kobiet zaprzestających stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, klirens lamotryginy może być zmniejszony o połowę. Zwiększone stężenie lamotryginy może być związane

z działaniami niepożądanymi zależnymi od dawki. Dlatego pacjentki należy poddać obserwacji. U kobiet nie stosujących obecnie induktorów glukuronidacji lamotryginy a stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne w schemacie jeden tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych, w tygodniu leczenia bez substancji czynnej występuje stopniowe, przemijające zwiększenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.2). Tego rodzaju zmiany stężeń lamotryginy mogą być związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Z uwagi na to, należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji).

Nie badano interakcji między innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi ani hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, 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 zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek przyjmujących produkty hormonalne jednocześnie z lamotryginą. Z tego względu pacjentki należy poinformować o konieczności niezwłoczne powiadamiania lekarza w razie wystąpienia zmian w cyklu miesiączkowym, takich jak krwawienie międzymiesiączkowe.

Reduktaza dihydrofolianowa
Lamotrygina wykazuje słabe działanie hamujące na reduktazę kwasu dihydrofoliowego, więc podczas długotrwałego leczenia istnieje możliwość zaburzeń metabolizmu folianów (patrz punkt 4.6). Jednak w przypadku długotrwałego stosowania u ludzi przez okres do 1 roku lamotrygina nie powodowała znaczących zmian stężenia hemoglobiny, średniej objętości krwinek ani stężeń folianów w surowicy albo erytrocytach, a podczas stosowania leku przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian stężeń folianów w krwinkach czerwonych.

Niewydolność nerek
W badaniach, w których pojedynczą dawkę podawano pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, stężenia lamotryginy w osoczu nie zmieniały się istotnie. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji metabolitu glukuronidowego; dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci stosujący inne produkty zawierające lamotryginę
Pacjentom stosującym obecnie inne produkty zawierające lamotryginę nie należy podawać produktu Lamistad bez konsultacji z lekarzem.

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 Lamistad może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeżeli produkt Lamistad 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, czasami zakończonych zgonem. 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.

Napady miokloniczne mogą się nasilić 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. Przyczyny nie są jasne.

Nie u wszystkich dzieci stosujących lamotryginę w leczeniu typowych napadów nieświadomości, udaje się utrzymać skuteczność leczenia.

Środki ostrożności dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dzieci i młodzież w wieku poniżej18 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 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 nie hamują ani nie indukują w istotny sposób glukuronidacji lamotryginy**
Walproinian	Fenytoina Karbamazepina Fenobarbital Prymidon Ryfampicyna Lopinawir/rytonawir Połączenie etynyloestradiolu/ lewonorgestrelu** Atanazawir/rytonawir*	Okskarbazepina Felbamat Gabapentyna Lewetiracetam Pregabalina Topiramat Zonisamid Lit Bupropion Olanzapina

*Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).
**Nie badano interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, ale mogą one podobnie 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 prawie dwukrotnie wydłuża 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 jej metabolizm. 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, tj. zawroty głowy, ataksję, 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 w badaniu, w którym dorosłym zdrowym ochotnikom podawano lamotryginę i okskarbazepinę, nie badano jednak wpływu zmniejszenia dawki.

Istnieją doniesienia w literaturze o zmniejszeniu stężenia lamotryginy podczas podawania lamotryginy w połączeniu z okskarbazepiną. Jednakże w badaniu prospektywnym, w którym zdrowym dorosłym ochotnikom podawano 200 mg lamotryginy i 1200 mg okskarbazepiny, okskarbazepina nie zmieniała metabolizmu lamotryginy, a lamotrygina nie zmieniała metabolizmu okskarbazepiny. Z tego względu u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie z okskarbazepiną, 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 miało 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 lewetiracetamem 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 lewetiracetamu i że lewetiracetam nie wpływa na farmakokinetykę lamotryginy.

Na stężenia stacjonarne lamotryginy w osoczu nie wpływało równoczesne podawanie pregabaliny (200 mg, 3 razy na dobę). 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.

Mimo że informowano 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.

<u>Interakcje z innymi lekami psychotropowymi</u>
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 z lamotryginą, 12 na 14 ochotników zgłaszało senność, podczas gdy po przyjęciu samego rysperydonu ten stosunek wynosił 1 na 20, natomiast po 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, haloperydol lub lorazepam. Badania te wskazują również, że mało prawdopodobne jest hamowanie metabolizmu lamotryginy przez klozapinę, fluoksetynę, fenelzynę, rysperydon, sertralinę i trazodon. Oprócz tego badanie metabolizmu bufuralolu w mikrosomach ludzkiej wątroby sugeruje, że 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 doustne tabletki antykoncepcyjne zawierające połączenie 30 µg etynyloestradiolu/150 µg lewonorgestrelu wywoływały 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 nie stosowano substancji czynnej (tydzień "bez tabletki antykoncepcyjnej"). Stężenie lamotryginy przed podaniem kolejnej dawki, pod koniec tygodnia, w którym nie stosowano substancji czynnej, było średnio około dwukrotnie większe niż podczas stosowania produktu zawierającego substancję czynną (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 dawki lamotryginy innej niż 300 mg/dobę i nie prowadzono badań z innymi produktami 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 ryfampicynę 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).
W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, połączenie atazanawiru i rytonawiru (300 mg i 100 mg) podawane przez 9 dni powodowało zmniejszenie AUC oraz Cmax lamotryginy w osoczu (jednorazowej dawki 100 mg) odpowiednio o średnio 32% i 6%. U pacjentów przyjmujących równocześnie atanazawir/rytonawir należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne zagrożenia związane z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych
Kobiety mogące zajść w ciążę 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, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

U dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większe 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.

Zagrożenia związane z zastosowaniem lamotryginy

Ciąża
Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu dokumentują prospektywne obserwacje u ponad 2000 kobiet, które otrzymywały podczas pierwszego trymestru ciąży lamotryginę w monoterapii. Generalnie, te dane nie sugerują zwiększonego ryzyka wystąpienia istotnych wrodzonych wad rozwojowych, chociaż te dane są dalej zbyt ograniczone, aby można było wykluczyć niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia rozszczepu podniebienia lub wargi. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3).

Zaleca się stosowanie najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej, jeżeli konieczne jest leczenie lamotryginą podczas ciąży.

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
Zgłaszano, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego, a jej stężenia są bardzo zmienne, co może spowodować że całkowite stężenia lamotryginy u niemowląt mogą wynosić do 50% stężeń u matki. W związku z tym, u niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy mogą osiągać wartości, przy których mogą występować efekty farmakologiczne. W ograniczonej grupie dzieci po ekspozycji na lamotryginę nie obserwowano działań niepożądanych.

Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają 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 upośledzenia 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 Lamistad 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 Lamistad.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane oparte na aktualnie dostępnych danych zostały podzielone na objawy obserwowane w leczeniu padaczki i objawy obserwowane w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę wszystkie działania niepożądane.

Działania niepożądane pogrupowano 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), nieznane (nie można ocenić częstości 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: zmiany hematologiczne, m.in. neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.
Nieznane: limfadenopatia.

Zaburzenia hematologiczne i 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 czynnościowych 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 Lamistad, 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: ból 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.
Nieznane: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Istnieją doniesienia, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona, i o pojedynczych przypadkach objawów pozapiramidowych i choreoatetozy 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 czynnościowych 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 Stevensa-Johnsona.
Bardzo rzadko: martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby 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 leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu Lamistad (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 stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Informowano również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele 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.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe
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: ból głowy.
Często: pobudzenie, senność, zawroty głowy.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Podczas badań klinicznych afektywnych zaburzeń dwubiegunowych:
Bardzo często: wysypka skórna.
Rzadko: zespół Stevensa-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 badań klinicznych afektywnych zaburzeń dwubiegunowych:
Często: bóle stawów.

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Informowano 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 razie 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.

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

Własności 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-ruchową i ruchy gałek ocznych, nasilało zaburzenia równowagi oraz wywierało subiektywne działanie uspokajające.

W innym badaniu pojedyncze dawki doustne karbamazepiny wynoszące 600 mg znacznie zaburzały precyzyjną koordynację wzrokowo-ruchową i ruchy gałek ocznych, nasilając jednocześnie 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 wycofania. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów według schematu zwiększania dawki podobnego do stosowanego 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 podając 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 zmniejszenia 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 epizodom zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi
Skuteczność lamotryginy w zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I oceniono 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 nawrotom objawów tego samego epizodu depresji i (lub) manii i zapobieganiu kolejnym epizodom 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. Projekt badania SCAB2006 był podobny do badania SCAB2003, różnił się uwzględnieniem zastosowania zmiennej dawki lamotryginy (100 do 400 mg/dobę) oraz włączeniem pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje epizod manii. Wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7:Podsumowanie wyników badań skuteczności lamotryginy w zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I.

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 wystąpienia pierwszego epizodu depresyjnego, czasu do wystąpienia pierwszego epizodu maniakalnego/hipomaniakalnego lub epizodu mieszanego wykazały, że u pacjentów leczonych lamotryginą czas do wystąpienia pierwszego epizodu depresyjnego był istotnie dłuższy niż u pacjentów przyjmujących placebo, a różnica długości czasu do 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 właściwie badana.

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

Absorpcja
Lamotrygina jest szybko i całkowicie wchłaniana z jelit, bez znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 2,5 godziny po doustnym podaniu lamotryginy. Posiłek nieznacznie wydłuża czas 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, że enzymy odpowiedzialne za metabolizm lamotryginy to UDP-glukuronylotransferazy. Lamotrygina w niewielkim stopniu indukuje własny metabolizm, w zależności od dawki. Brak jednak dowodów na to, że lamotrygina wpływa na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych, a dane wskazują, że interakcje lamotryginy z produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale enzymów cytochromu P_{450} 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 od 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 z walproinianem i 38 godzin u pacjentów, których leczono nie podając leków indukujących ani nie 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 prawdopodobne jest zanotowanie większych wartości C_{max} 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%, z 41 do 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 wynosiło 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 dawkę początkową, zwiększaną 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 po ekspozycji mniejszej lub zbliżonej do przewidywanej w warunkach klinicznych. Ponieważ z uwagi na toksyczność dla matki nie było możliwe przeprowadzenie badań na zwierzętach po większej ekspozycji, działanie teratogenne lamotryginy po 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 po 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 masy ciała 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 zarodków 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

Krospowidon
Acesulfam potasowy (E950)
Substancja smakowo-zapachowa pomarańczowa
Mannitol (E421)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 90, 100 lub 200 tabletek w blistrach Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 100 lub 200 tabletek w blistrach PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lamistad 50 mg - Pozwolenie Nr: 11523

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

03.06.2005/12.04.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.04.2011