

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamogen 25 mg
Lamogen 50 mg
Lamogen 100 mg
Lamogen 200 mg
tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).
Każda tabletka zawiera 50 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).
Każda tabletka zawiera 100 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).
Każda tabletka zawiera 200 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Żółte okrągłe tabletki o płaskich powierzchniach i ściętych krawędziach z napisem "LG" nad liczbą "25" po jednej stronie i napisem "G" po drugiej stronie.
Żółte okrągłe tabletki o płaskich powierzchniach i ściętych krawędziach z napisem "LG" nad liczbą "50" po jednej stronie i napisem "G" po drugiej stronie.
Żółte okrągłe tabletki o płaskich powierzchniach i ściętych krawędziach z napisem "LG" nad liczbą "100" po jednej stronie i napisem "G" po drugiej stronie.
Żółte okrągłe tabletki o płaskich powierzchniach i ściętych krawędziach z napisem "LG" nad liczbą "200" po jednej stronie i napisem "G" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka: Monoterapia u dorosłych i młodzieży:

1. napady częściowe proste,
2. napady częściowe złożone,
3. wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne,
4. pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Nie zaleca się stosowania preparatu w monoterapii u dzieci poniżej 12 lat do czasu uzyskania odpowiednich informacji na temat tej szczególnej populacji z kontrolowanych badań klinicznych.

Leczenie skojarzone u dorosłych i dzieci powyżej 2 lat:

1. napady częściowe proste,
2. napady częściowe złożone,

3. wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne,
4. pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Lamotrygina jest również wskazana w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut.

Preparat ten powinien być wprowadzany przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu padaczki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Tabletki z lamotryginą należy połykać w całości i popijać niewielką ilością wody. Zaleca się, aby tabletki przyjmować zawsze o tej samej porze dnia, przed posiłkami lub po posiłkach.

Aby mieć pewność, że stosowana jest dawka terapeutyczna, należy monitorować masę ciała dziecka i w razie stwierdzenia zmian masy ciała należy odpowiednio dostosować dawkę. Jeśli dawka obliczona dla dziecka wynosi mniej niż 25 mg, można zastosować zamiennie inną postać preparatu, np. tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej. Poza tym, jeśli dawka obliczona odpowiednio do masy ciała, nie odpowiada pełnej liczbie tabletek, należy podać taką dawkę, która jest równoważna z mniejszą liczbą całych tabletek. W razie konieczności, gdy stosowanie dawek preparatu jest niemożliwe lub niewygodne, dostępne są inne moce lub inne postaci farmaceutyczne tego preparatu.

Rozpoczynanie leczenia po przerwie:

Lekarz powinien ocenić, czy istnieje potrzeba stopniowego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej w razie ponownego rozpoczynania leczenia u chorych, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali stosowanie lamotryginy, gdyż duże dawki początkowe leku i szybsze niż zalecane zwiększanie dawki wiąże się z ryzykiem poważnej wysypki skórnej (patrz punkt 4.4). Im dłuższa przerwa od ostatniej dawki, tym staranniej 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 z reguły powinna być zwiększana stopniowo do dawki podtrzymującej zgodnie z odpowiednim schematem, tak samo, jak w przypadku rozpoczynania leczenia po raz pierwszy.

Dawkowanie w monoterapii:

Dorośli i młodzież (patrz Tabela 1)

Początkowa dawka lamotryginy w monoterapii wynosi 25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 50 mg raz na dobę przez kolejne 2 tygodnie. Po tym okresie dawkę należy zwiększać maksymalnie o 50-100 mg co 1-2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Zwykła dawka podtrzymująca, zapewniająca optymalną odpowiedź terapeutyczną, wynosi 100-200 mg na dobę i jest podawana raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali dawki 500 mg lamotryginy na dobę do uzyskania pożądanego efektu leczniczego.

W celu zminimalizowania ryzyka wysypki nie należy przekraczać dawki początkowej ani przyspieszać tempa zwiększania dawkowania (patrz punkt 4.4).

Dzieci od 2 do 12 lat:

Brak wystarczających danych z odpowiednich badań klinicznych u dzieci, które pozwoliłyby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania leku w monoterapii u dzieci poniżej 12 lat (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie w terapii skojarzonej:

Dorośli i młodzież (patrz Tabela 1):

U pacjentów przyjmujących walproinian jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez żadnego innego leku przeciwpadaczkowego początkowa dawka lamotryginy wynosi 25 mg co drugi dzień przez 2 tygodnie, a następnie 25 mg raz na dobę przez kolejne 2 tygodnie. Po tym okresie dawkę należy zwiększać maksymalnie o 25-50 mg co 1-2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Zwykła dawka podtrzymująca, zapewniająca optymalną odpowiedź terapeutyczną, wynosi 100-200 mg na dobę i jest podawana raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych.

U pacjentów przyjmujących preparaty przeciwpadaczkowe indukujące enzymy jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez innych preparatów przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem walproinianu) początkowa dawka lamotryginy wynosi 50 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 100 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych przez kolejne 2 tygodnie. Po tym okresie dawkę należy zwiększać maksymalnie o 100 mg co 1-2 tygodnie aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Zwykła dawka podtrzymująca, zapewniająca optymalną odpowiedź terapeutyczną wynosi 200-400 mg na dobę i jest podawana w 2 dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci wymagali dawki 700 mg lamotryginy na dobę do uzyskania pożądanego efektu leczniczego.

U pacjentów przyjmujących okskarbazepinę bez innych preparatów indukujących lub hamujących glukuronidację lamotryginy nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz monoterapia).

U pacjentów przyjmujących preparaty przeciwpadaczkowe o nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą należy postępować według schematu zwiększania dawki przyjętego dla terapii skojarzonej lamotryginą i walproinianem, a następnie zwiększać dawkę aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej.

Tabela 1. Zalecany schemat zwiększania dawki lamotryginy u dorosłych i młodzieży:

	Tygodnie 1+2	Tygodnie 3+4	Typowa dawka podtrzymująca
Monoterapia lub terapia skojarzona z okskarbazepiną bez innych preparatów, o których wiadomo, że indukują lub hamują glukuronidację lamotryginy	25 mg (raz na dobę)	50 mg (raz na dobę)	100-200 mg (raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawki o 50-100 mg co 1-2 tygodnie
Terapia skojarzona z walproinianem, z innymi preparatami przeciwpadaczkowymi lub bez innych preparatów przeciwpadaczkowych	12,5 mg (25 mg co drugi dzień)	25 mg (raz na dobę)	100-200 mg (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawki o 25-50 mg co 1-2 tygodnie.
Terapia skojarzona z preparatami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy* z innymi lekami	50 mg (raz na dobę)	100 mg (w dwóch dawkach podzielo-	200-400 mg (w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można

przeciwpadaczkowymi lub bez innych preparatów przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem walproinianu)		nych)	zwiększać dawki o 100 mg co 1-2 tygodnie.
--	--	-------	---

*np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon.

W celu zminimalizowania ryzyka wysypki nie należy przekraczać dawki początkowej ani przyspieszać tempa zwiększania dawkowania (patrz punkt 4.4).

Dzieci od 2 do 12 lat (patrz Tabela 2):

Jeśli dawki obliczone dla dzieci są mniejsze niż 25 mg, należy zastosować postać leku umożliwiającą sporządzenie zawiesiny, zawierającą mniejszą dawkę.

U pacjentów przyjmujących walproinian jednocześnie z innym lekiem przeciwpadaczkowym lub bez innego preparatu przeciwpadaczkowego, początkowa dawka lamotryginy wynosi 0,15 mg/kg masy ciała raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 0,3 mg/kg masy ciała raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych przez kolejne 2 tygodnie. Po tym okresie dawkę należy zwiększać maksymalnie o 0,3 mg/kg masy ciała co 1-2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Zwykła dawka podtrzymująca zapewniająca optymalną odpowiedź terapeutyczną wynosi 1 do 5 mg/kg masy ciała raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych, ale maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 200 mg.

U pacjentów przyjmujących preparaty przeciwpadaczkowe indukujące enzymy jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez innych preparatów przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem walproinianu) początkowa dawka lamotryginy wynosi 0,6 mg/kg masy ciała/na dobę przez 2 tygodnie. Po tym okresie dawkę należy zwiększać maksymalnie o 1,2 mg/kg masy ciała co 1-2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Zwykła dawka podtrzymująca, zapewniająca optymalną odpowiedź terapeutyczną, wynosi 5 do 15 mg/kg masy ciała/na dobę i jest podawana w dwóch dawkach podzielonych, jednak maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 400 mg.

U pacjentów przyjmujących okskarbazepinę bez innych preparatów indukujących lub hamujących glukuronidację lamotryginy, początkowa dawka lamotryginy wynosi 0,3 mg/kg masy ciała/ na dobę i jest podawana raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych przez 2 tygodnie, a następnie 0,6 mg/kg masy ciała podawana raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych przez kolejne 2 tygodnie. Po tym okresie dawkę należy zwiększać maksymalnie o 0,6 mg/kg masy ciała co 1-2 tygodnie, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Zwykła dawka podtrzymująca, zapewniająca optymalną odpowiedź terapeutyczną, wynosi 1 do 10 mg/kg masy ciała/na dobę i jest podawana raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

U pacjentów przyjmujących preparaty przeciwpadaczkowe o nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą należy postępować według schematu zwiększania dawki przyjętego dla terapii skojarzonej lamotryginą i walproinianem, a następnie zwiększać dawkę aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej.

Tabela 2. Zalecany schemat zwiększania dawki lamotryginy w terapii skojarzonej u dzieci od 2 do 12 lat (całkowita dawka dobową w mg/kg masy ciała/na dobę)

Jednocześnie stosowany lek	Tygodnie: 1+2	Tygodnie 3+4	Dawka podtrzymująca
Walproinian z innym lekiem przeciwpadaczkowym lub bez innego preparatu przeciwpadaczkowego	0,15 mg/kg mc. ** (raz na dobę)	0,3 mg/kg mc. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	Zwiększanie dawki o 0,3 mg/kg mc. co 1-2 tygodnie, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą 1 do 5 mg/kg mc. (podawaną raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Maksymalnie 200 mg na dobę.
Terapia skojarzona z okskarbazepiną bez innych preparatów, o których wiadomo, że indukują lub hamują glukuronidację lamotryginy	0,3 mg/kg mc. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg /kg mc. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	Zwiększanie dawki o 0,6 mg/kg mc. co 1-2 tygodnie, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą 1 do 10 mg/kg mc. (podawaną raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)
Preparaty przeciwpadaczkowe indukujące enzymy* z innym lekiem przeciwpadaczkowym lub bez innego preparatu przeciwpadaczkowego (z wyjątkiem walproinianu)	0,6 mg/kg mc. (w 2 dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg mc. (w 2 dawkach podzielonych)	Zwiększanie dawki o 1,2 mg/kg mc. co 1-2 tygodnie, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą 5 do 15 mg/kg mc. (w dwóch dawkach podzielonych). Maksymalnie 400 mg na dobę.

*np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon

** UWAGA: Jeśli obliczona dawka dobową wynosi 1 lub 2 mg, przez pierwsze 2 tygodnie można podawać 2 mg lamotryginy co drugi dzień. Jeśli obliczona dawka jest mniejsza niż 1 mg, lamotryginy nie należy podawać.

W celu zminimalizowania ryzyka wysypki nie należy przekraczać dawki początkowej ani przyspieszać tempa zwiększania dawkowania (patrz punkt 4.4).

Jest wysoce prawdopodobne, że pacjenci w wieku 2-6 lat będą wymagać dawki podtrzymującej mieszczącej się w górnej granicy zalecanego zakresu dawkowania.

Dzieci poniżej 2 lat:

Brak wystarczających danych na temat stosowania lamotryginy u dzieci poniżej 2 lat.

Kobiety i hormonalne środki antykoncepcyjne:

(a) *Rozpoczynanie leczenia lamotryginą u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne*
Zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi przedstawionymi powyżej w Tabeli 1.

(b) *Rozpoczynanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u kobiet przyjmujących lamotryginę*

U kobiet, które NIE przyjmują preparatów indukujących glukuronidację lamotryginy, takich jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon czy ryfampicyna, może istnieć potrzeba nawet dwukrotnego zwiększenia podtrzymującej dawki lamotryginy w zależności od odpowiedzi klinicznej. U kobiet, które przyjmują lamotryginę jednocześnie z preparatami indukującymi glukuronidację lamotryginy, dostosowanie dawki może nie być konieczne.

(c) Odstawianie hormonalnych środków antykoncepcyjnych u kobiet przyjmujących lamotryginę
U kobiet, które NIE przyjmują preparatów indukujących glukuronidację lamotryginy może istnieć potrzeba zmniejszenia podtrzymującej dawki lamotryginy nawet o 50% w zależności od odpowiedzi klinicznej.

U kobiet, które przyjmują lamotryginę jednocześnie z preparatami indukującymi glukuronidację lamotryginy, dostosowanie dawki może nie być konieczne.

Ciąża i okres po porodzie:

W czasie ciąży i w okresie poporodowym może być konieczna modyfikacja dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma potrzeby zmiany ogólnie zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy w tej grupie wiekowej nie różni się istotnie od farmakokinetyki obserwowanej w dorosłej populacji.

Niewydolność wątroby:

Dawkę początkową, zwiększanie dawki i dawki podtrzymujące należy zmniejszyć o około 50% u chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg Child-Pugh) i o 75% u chorych z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg Childa-Pugha). Zwiększanie dawki i dawki podtrzymujące należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Niewydolność nerek:

Należy zachować ostrożność stosując lamotryginę u chorych z niewydolnością nerek. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek początkowe dawki lamotryginy należy dobrać w zależności od innych leków przyjmowanych jednocześnie przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Lamotrygina jest przeciwwskazana u osób z nadwrażliwością na substancję aktywną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Lamotrygina jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat zawiera laktozę. Osoby z takimi rzadkimi zaburzeniami wrodzonymi, jak: nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy–galaktozy, nie powinny przyjmować tego preparatu.

Istnieją doniesienia o niepożądanych reakcjach skórnych, które występowały głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia lamotryginą. W większości przypadków wysypka jest łagodna i ustępuje samoistnie, jednak w rzadkich przypadkach opisywano ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywną martwicę naskórka (patrz: Działania niepożądane).

Częstość występowania ciężkich wysypek u dorosłych i młodzieży wynosi w przybliżeniu 1 na 500. Około połowa tych przypadków miała postać zespołu Stevensa-Johnsona. Ryzyko to jest większe u dzieci poniżej 12 lat niż u dorosłych. Dane pochodzące z licznych badań sugerują, że u dzieci poniżej 12 lat częstość występowania wysypki wymagającej hospitalizacji waha się od 1 na 300 do 1 na 100 (patrz punkt 4.8).

U dzieci pierwsze objawy wysypki łatwo można pomylić z infekcją; lekarze powinni więc pamiętać o możliwości wystąpienia reakcji polekowej u dzieci, u których wysypka z gorączką rozwija się w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.

Poza tym całkowite ryzyko wysypki wydaje się być silnie związane z:

- dużymi początkowymi dawkami lamotryginy i przekraczaniem zalecanego schematu zwiększania dawek lamotryginy (patrz punkt 4.2),
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu, który prawie dwukrotnie wydłuża okres półtrwania lamotryginy (patrz punkt 4.2).

Wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpiła wysypka, należy szybko zbadać i natychmiast odstawić u nich lamotryginę, chyba że wysypka ewidentnie nie ma związku ze stosowaniem leku.

Istnieją doniesienia, że wysypka może być elementem zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów m.in. gorączkę, limfadenopatię, obrzęk twarzy i zaburzenia morfologii krwi i czynności wątroby. Zespół ten wykazuje szerokie spektrum ciężkości klinicznej i może niekiedy prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego i niewydolności wielonarządowej.

Należy zauważyć, że wczesne objawy zespołu nadwrażliwości (np. gorączka, limfadenopatia) mogą występować nawet w przypadku braku ewidentnych zmian skórnych. Pacjentów należy przestrzec, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych natychmiast zgłaszali się do lekarza. Jeśli wystąpią takie przedmiotowe i podmiotowe objawy, pacjenta należy natychmiast zbadać i jeśli nie można ustalić innej etiologii objawów, należy odstawić lamotryginę.

U kobiet w wieku rozrodczym należy zapewnić specjalistyczną poradę odnośnie antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym należy zachęcać, aby stosowały skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji.

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy:

Układowe stężenia lamotryginy są około dwukrotnie mniejsze w razie jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel (30 µg/150 µg). Może to prowadzić do pogorszenia kontroli padaczki u kobiet, które przyjmują stałą dawkę lamotryginy i rozpoczęły stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego lub do wystąpienia objawów niepożądanych po odstawieniu doustnej antykoncepcji. W związku z tym należy kontrolować stężenia lamotryginy w osoczu i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Wpływ jednoczesnego stosowania innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej nie był oceniany; mogą one wywierać podobny wpływ na farmakokinetyczne parametry lamotryginy.

Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych:

Badanie interakcji wykazało zanik supresji osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, gdy lamotryginę w dawce 300 mg stosowano jednocześnie ze złożonym doustnym preparatem

antykoniecznym. Znaczenie tych zmian dla aktywności owulacyjnej jajników nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć osłabienia skuteczności antykoniecznej. W związku z tym u kobiet rozpoczynających leczenie lamotryginą należy przeanalizować stosowane metody zapobiegania ciąży i zachęcać je do stosowania alternatywnych, niehormonalnych metod antykoniecznej. Antykonieczną hormonalną można stosować jako jedyną metodę zapobiegania ciąży tylko wtedy, gdy nie ma innej możliwości. Jeśli doustną pigułkę antykonieczną wybrano jako jedyną metodę antykoniecznej, należy doradzać kobiecie, aby jak najszybciej powiadomiła swojego lekarza, jeśli w czasie przyjmowania lamotryginy zauważy jakieś zmiany dotyczące miesiączkowania (np. krwawienie w środku cyklu), gdyż zmiany te mogą wskazywać na osłabienie skuteczności antykoniecznej. Kobiety przyjmujące lamotryginę powinny powiadomić swojego lekarza, jeśli zamierzają zacząć lub przestać stosować doustne środki antykonieczne lub inne preparaty hormonalne dla kobiet.

Nagle odstawienie lamotryginy może spowodować drgawki z odstawienia. O ile nagle odstawienie preparatu nie jest konieczne ze względów bezpieczeństwa (np. z powodu wysypki), dawkę lamotryginy należy zmniejszać stopniowo w ciągu 2 tygodni.

W przypadku odstawiania jednocześnie stosowanych preparatów przeciwpadaczkowych w celu przejścia na monoterapię lamotryginą lub w przypadku dołączania do lamotryginy innych preparatów przeciwpadaczkowych, należy pamiętać o możliwym wpływie takiego postępowania na farmakokinetkę lamotryginy (patrz punkt 4.5).

Istnieją doniesienia, że ciężkie napady padaczkowe, w tym stan padaczkowy, mogą prowadzić do rabdomiolizy, niewydolności wielonarządowej i rozlanego krzepnięcia śródnacyniowego (DIC), czasami ze skutkiem śmiertelnym. Podobne przypadki występowały w związku ze stosowaniem lamotryginy.

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy dihydrofolianu i dlatego w czasie długotrwałego stosowania leku istnieje możliwość zaburzenia metabolizmu folianów. W czasie przedłużonego stosowania leku u ludzi nie stwierdzano jednak, aby lamotrygina indukowała istotne zmiany stężenia hemoglobiny, średniej objętości krwinek, stężenia folianów w surowicy lub krwinkach czerwonych w czasie obserwacji do 1 roku czy też zmiany w stężeniu folianów w krwinkach czerwonych w czasie obserwacji trwającej do 5 lat.

W badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki leku u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek stężenia lamotryginy w osoczu nie ulegały istotnym zmianom. Należy jednak oczekiwać kumulacji metabolitu glukuronidowego i dlatego w czasie leczenia osób z niewydolnością nerek konieczne jest zachowanie ostrożności.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg Child-Pugh) wykazano, że dawkę początkową i podtrzymującą należy zmniejszyć o 75%. Dobierając dawkę leku u osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Preparaty przeciwpadaczkowe, które indukują enzymy metabolizujące leki w wątrobie (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon) nasilają metabolizm lamotryginy i mogą zwiększać zapotrzebowanie na lek. Okres półtrwania lamotryginy skraca się do około 14 godzin, a u dzieci poniżej 12 lat do około 7 godzin.

Walproinian sodu, który współzawodniczy z lamotryginą o wątrobowe enzymy metabolizujące, zmniejsza metabolizm lamotryginy i prawie dwukrotnie wydłuża średni okres półtrwania lamotryginy. Okres półtrwania lamotryginy zwiększa się do około 70 godzin, a u dzieci poniżej 12 lat do 45-55 godzin.

Jako enzymy odpowiedzialne za metabolizm lamotryginy zidentyfikowano UDP-glukuronylotransferazy. Brak dowodów, aby lamotrygina w istotny klinicznie sposób pobudzała lub hamowała wątrobowe enzymy oksydacyjne odpowiedzialne za metabolizm leków, a interakcje między lamotryginą a preparatami metabolizowanymi przez cytochrom P450 są bardzo mało prawdopodobne. Lamotrygina może indukować swój własny metabolizm, ale efekt ten jest niewielki i nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

Choć opisywano zmiany w stężeniu innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu, badania kontrolowane nie dostarczyły dowodów na to, aby lamotrygina wpływała na osoczowe stężenia innych, jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lamotrygina nie wypiera innych leków przeciwpadaczkowych z ich połączeń z białkami.

Są doniesienia o występowaniu objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, m.in. bólów głowy, nudności, zaburzeń ostrości widzenia, zawrotów głowy, podwójnego widzenia i ataksji, u pacjentów leczonych karbamazepiną, u których dołączono lamotryginę. Objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki karbamazepiny.

W badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych ochotników, którzy przyjmowali 200 mg lamotryginy i 1200 mg okskarbazepiny, okskarbazepina nie miała wpływu na metabolizm lamotryginy, a lamotrygina nie wpływała na metabolizm okskarbazepiny. Działania niepożądane stwierdzano częściej w przypadku jednoczesnego stosowania okskarbazepiny i lamotryginy niż w razie stosowania każdego z tych preparatów w monoterapii. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały bóle głowy, zawroty głowy, nudności i senność.

W badaniu z udziałem 10 ochotników płci męskiej ryfampicyna zwiększała klirens lamotryginy i skracala okres półtrwania lamotryginy z uwagi na indukcję enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za glukuronidację. U chorych leczonych jednocześnie ryfampicyną należy zastosować schemat stosowania lamotryginy zalecany dla lamotryginy w skojarzeniu z lekami indukującymi glukuronidację (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych ochotników podanie 15 mg olanzapiny powodowało zmniejszenie wartości AUC (pole pod krzywą stężenia leku w czasie) i C_{max} (stężenie maksymalne) lamotryginy średnio o odpowiednio 24% i 20%. Efekt tej wielkości nie powinien mieć znaczenia klinicznego. Lamotrygina w dawce 200 mg nie miała wpływu na farmakokinetykę olanzapiny.

Farmakokinetyka litu w przypadku stosowania 2 g bezwodnego glukonianu litu 2 razy na dobę przez 6 dni u 20 zdrowych osób nie ulegała zmianie w przypadku jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce 100 mg na dobę.

U 12 osób powtarzane doustne dawki bupropionu nie miały istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lamotryginy i powodowały jedynie niewielkie zwiększenie wartości AUC (pole pod krzywą) glukuronidu lamotryginy.

Doświadczenia *in vitro* dotyczące hamowania metabolizmu leku wykazały, że powstawanie głównego metabolitu lamotryginy, 2-N-glukuronidu, ulegało minimalnej zmianie pod wpływem jednoczesnej inkubacji z amitryptyliną, bupropionem, klonazepamem, haloperydolem lub lorazepamem. Dane dotyczące metabolizmu bufuralolu w mikrosomach wątrobowych człowieka sugerują, że lamotrygina nie zmniejsza klirensu aktywnych substancji eliminowanych głównie przez CYP2D6. Wyniki eksperymentów *in vitro* również sugerują, że klirens lamotryginy nie powinien zmieniać się pod wpływem kłozapiny, fluoksetyny, fenelzyny, rysperydonu, sertraliny czy trazodonu.

Interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi:

Wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na lamotryginę:

Układowe stężenia lamotryginy są około dwukrotnie mniejsze podczas jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel (30 µg/150 µg). Może to prowadzić do pogorszenia kontroli padaczki po dołączeniu doustnego preparatu antykoncepcyjnego lub do wystąpienia objawów niepożądanych po odstawieniu doustnej antykoncepcji. W związku z tym należy kontrolować stężenia lamotryginy w osoczu i odpowiednio dostosować jej dawkę.

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu w złożonej doustnej tabletkie antykoncepcyjnej powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu doustnej lamotryginy prowadząc do zmniejszenia wartości AUC lamotryginy średnio o 52% i zmniejszenia wartości C_{max} lamotryginy średnio o 39%. Stężenia lamotryginy w surowicy zwiększały się stopniowo w ciągu tygodnia stosowania tabletki nieaktywnej (tj. w ciągu tygodnia "bez tabletki"), przy czym stężenia przed podaniem kolejnej dawki leku pod koniec tygodnia z tabletką nieaktywną były średnio dwukrotnie większe niż w czasie jednoczesnego stosowania obu preparatów.

Wpływ jednoczesnego stosowania innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej nie był oceniany, ale działanie może być podobne.

Wpływ lamotryginy na doustne środki antykoncepcyjne:

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek jednoczesne podawanie 300 mg lamotryginy nie miało wpływu na farmakokinetykę etynyloestradiolu wchodzącego w skład złożonej doustnej tabletki antykoncepcyjnej. Obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu drugiego składnika lewonorgestrelu, co było przyczyną zmniejszenia wartości AUC lewonorgestrelu o średnio 19% i zmniejszenia wartości C_{max} lewonorgestrelu o średnio 12%. Oznaczenia stężeń hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) i estradiolu w surowicy wykonywane w czasie badania wskazywały na utratę supresji hormonalnej czynności jajników, choć pomiary stężenia progesteronu w surowicy wykazywały, że u żadnej z 16 kobiet nie było hormonalnych dowodów owulacji. Wpływ niewielkiego zwiększenia klirensu lewonorgestrelu i zmian w stężeniach FSH i LH w surowicy na czynność owulacyjną jajników nie jest znany. Niektóre z kobiet zgłaszały krwawienia z dróg rodnych. Wpływ lamotryginy w dawkach innych niż 300 mg na dobę nie był przedmiotem badań; nie prowadzono również badań z innymi preparatami żeńskich hormonów płciowych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ogólne ryzyko związane z padaczką i z lekami przeciwpadaczkowymi:

Wiadomo, że u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe lub chorujących na padaczkę częściej niż u innych dzieci występują takie zaburzenia rozwojowe, jak wrodzone wady serca lub wady twarzoczaszki. Leczenie wieloma preparatami przeciwpadaczkowymi w czasie ciąży może zwiększać ryzyko wad rozwojowych u płodu i dlatego należy takiego leczenia unikać, chyba że po ocenie ryzyka i korzyści konieczność takiego leczenia wydaje się uzasadniona.

Ryzyko związane z lamotryginą:

Płodność:

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt stosowanie lamotryginy nie zaburzało płodności. Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu lamotryginy na płodność u ludzi.

Teratogenność:

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy dihydrofolianu. Istnieje teoretyczne ryzyko rozwoju wad wrodzonych u ludzkiego płodu, jeśli matka w czasie ciąży przyjmuje inhibitory folianu. Badania toksykologiczne oceniające wpływ lamotryginy na funkcje rozrodcze u zwierząt, w których

lamotryginę stosowano w dawkach większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, nie wykazały działania teratogennego. U kobiet planujących ciążę i we wczesnym okresie ciąży można rozważyć stosowanie kwasu foliowego.

Ciąża:

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek z kilku prospektywnych rejestrów ciąży dokumentują wyniki kliniczne u ponad 1000 kobiet poddanych ekspozycji na lamotryginę w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży. Dane te nie wskazują na zwiększone ryzyko poważnych wad wrodzonych w porównaniu z populacją ogólną. Dane dotyczące stosowania lamotryginy w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwpadaczkowymi nie są wystarczające, aby ocenić, czy ryzyko wad rozwojowych jest zwiększone. W związku z tym ważne jest, aby kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym zawsze, gdy tylko jest to możliwe, stosowały monoterapię.

Podobnie jak w przypadku innych preparatów, lamotryginę można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Fizjologiczne zmiany zachodzące w ciąży mogą mieć wpływ na stężenia lamotryginy i (lub) jej efekty terapeutyczne. Są doniesienia mówiące o tym, że stężenia lamotryginy w czasie ciąży zmniejszają się. W czasie stosowania lamotryginy u kobiet w ciąży należy im zapewnić odpowiednią opiekę kliniczną. Należy monitorować stężenia lamotryginy w osoczu i odpowiednio modyfikować dawkę leku.

Laktacja:

Dane dotyczące stosowania lamotryginy w czasie laktacji są ograniczone. Wstępne dane wskazują, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego w stężeniach stanowiących 40-60% stężenia w osoczu. W małej grupie niemowląt karmionych piersią obliczono, że dawka lamotryginy, jaką te dzieci otrzymały, wynosiła około 0,06 – 0,75 mg/kg mc./dobę. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Należy jednak starannie rozważyć potencjalne korzyści wynikające z karmienia piersią i możliwe ryzyko działań niepożądanych u dziecka.

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

W dwóch badaniach z udziałem ochotników wykazano, że wpływ lamotryginy na koordynację wzrokowo-ruchową, ruchy gałek ocznych, ruchy ciała jak również subiektywne uspokajające działanie leku nie różni się od efektów placebo.

W badaniach klinicznych z lamotryginą opisywano objawy niepożądane o charakterze neurologicznym, jak np. zawroty głowy i podwójne widzenie. Z uwagi na dużą zmienność indywidualnej odpowiedzi na leki przeciwpadaczkowe, każdy pacjent powinien indywidualnie skonsultować się ze swoim lekarzem w takiej kwestii jak prowadzenie pojazdów w przypadku padaczki.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. 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 <substancja czynna>.

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.

4.8 Działania niepożądane

Przy klasyfikacji działań niepożądanych posłużono się następującym schematem:
Działania niepożądane bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Zaburzenia hematologiczne ²⁾
Zaburzenia układu immunologicznego					Zespół nadwrażliwości ¹⁾
Zaburzenia psychiczne		Drażliwość	Agresja		Tiki, halucynacje, splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Senność, bezsenność, drżenie, oczopląs, ataksja			Pobudzenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia ruchowe, nasilenie choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetoza, zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych ³⁾
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie, nieostre widzenie			Zapalenie spojówek	
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, biegunka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zwiększona wartość wyników testów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby, niewydolność wątroby ⁴⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna ¹⁾			Zespół Stevensa-Johnsona	Toksyczno-rozplywna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów ⁵⁾			Reakcje toczniopodobne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, bóle ⁵⁾ , ból pleców ⁵⁾			

1) W podwójnie ślepych badaniach klinicznych z terapią skojarzoną, wysypki występowały nawet u 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5% pacjentów przyjmujących placebo. Wysypki były przyczyną odstawienia lamotryginy (patrz punkt 4.4).

W rzadkich przypadkach opisywano poważne, potencjalnie zagrażające życiu zmiany skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywną martwicę naskórka (zespół Lyella). Choć u

większości chorych po odstawieniu leku następuje poprawa, u niektórych pacjentów mogą pozostać trwałe blizny, zaś w rzadkich przypadkach stwierdzano zgony (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania poważnych wysypek u dorosłych i dzieci oraz młodzieży wynosi w przybliżeniu 1 na 1000. Ryzyko jest większe u dzieci poniżej 12 lat niż u dorosłych. Dane pochodzące z licznych badań sugerują, że u dzieci poniżej 12 lat częstość występowania wysypki wymagającej hospitalizacji waha się od 1 na 300 do 1 na 100 (patrz: punkt 4.4).

U dzieci pierwsze objawy wysypki łatwo można pomylić z infekcją. Lekarze powinni więc pamiętać o możliwości wystąpienia reakcji polekowej u dzieci, u których wysypka z gorączką rozwijają się w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.

Poza tym całkowite ryzyko wysypki skórnej wydaje się być silnie związane z:

- dużymi początkowymi dawkami lamotryginy i przekraczaniem zalecanego schematu zwiększania dawek lamotryginy (patrz punkt 4.2).
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpiła wysypka, należy niezwłocznie zbadać i natychmiast odstawić u nich lamotryginę, chyba że wysypka ewidentnie nie ma związku ze stosowaniem leku.

Są również doniesienia, że wysypka może być elementem zespołu nadwrażliwości, cechującego się różnymi objawami ogólnymi, m.in. gorączką, limfadenopatią, obrzękiem twarzy i zaburzeniami morfologii krwi i czynności wątroby. Zespół ten wykazuje szerokie spektrum ciężkości klinicznej i – rzadko – może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego i niewydolności wielonarządowej. Należy zauważyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (np. gorączka, limfadenopatia) mogą być obecne nawet w przypadku braku ewidentnych zmian skórnych. Pacjentów należy przestrzec, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych, natychmiast zgłaszali się do lekarza. Jeśli wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, pacjenta należy natychmiast zbadać i jeśli nie można ustalić innej etiologii objawów, należy odstawić lamotryginę.

2) Zaburzenia hematologiczne (jak neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza) mogą być związane, choć nie muszą, z zespołem nadwrażliwości.

3) Są doniesienia, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u osób z obecną wcześniej chorobą Parkinsona. Są również doniesienia o występowaniu objawów pozapiramidowych i choreoatetozy u osób, u których wcześniej nie stwierdzano takich zaburzeń.

4) Zaburzenia czynności wątroby zwykle mają związek z reakcjami nadwrażliwości, ale opisywano też izolowane przypadki bez jawnych cech nadwrażliwości.

Nie ma wystarczających danych na temat wpływu lamotryginy na wzrost, rozwój i funkcje poznawcze u dzieci.

5) Działania niepożądane obserwowane wyłącznie w badaniach dotyczących choroby dwubiegunowej.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe:

U kilku pacjentów opisano przyjęcie dawek lamotryginy od 1,35 do 4 g. Następstwa kliniczne nie były ciężkie, a objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały: oczopląs, ataksję, zawroty głowy, senność, ból głowy i wymioty. Mogą pojawić się zmiany w zapisie EKG (niewielkie poszerzenie zespołu QRS i wydłużenie odstępu PR).

Pacjent, który przyjął dawkę lamotryginy między 4 a 5 g, był przyjęty do szpitala w śpiączce, która utrzymywała się przez 8-12 godzin. W ciągu następnych 2-3 dni jego stan się znormalizował. Inny pacjent, który przyjął 5,6 g lamotryginy został znaleziony nieprzytomny. Po leczeniu węglem aktywowanym z powodu podejrzenia zatrucia pacjent wybudził się po 16 godzinach snu.

Leczenie:

W razie przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące. Jeśli są wskazania, należy wykonać płukanie żołądka.

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem hemodializy w leczeniu przedawkowania. U 6 pacjentów z niewydolnością nerek dializowanych przez 4 godziny usunięto z organizmu 20% całkowitej ilości lamotryginy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy, inne leki przeciwpadaczkowe

Kod ATC: N03 AX09

Mechanizm działania:

Wyniki badań farmakologicznych wskazują, że lamotrygina w sposób zależny od dawki blokuje kanały sodowe zależne od potencjału. Powoduje zależne od dawki i potencjału zablokowanie przedłużających się powtarzanych wyładowań w hodowli neuronów i hamuje patologiczne uwalnianie glutaminianu (aminokwas odgrywający kluczową rolę w generowaniu napadów padaczkowych), jak również hamuje wywoływane glutaminianem potencjały czynnościowe.

Farmakodynamika:

W testach opracowanych do oceny wpływu leków na ośrodkowy układ nerwowy wyniki uzyskane w przypadku podawania lamotryginy w dawkach 240 mg u zdrowych ochotników nie różniły się od wyników uzyskanych dla placebo podczas gdy zarówno fenytoina w dawce 1000 mg jak i diazepam w dawce 10 mg powodowały istotne zaburzenie koordynacji wzrokowo-ruchowej i ruchów galek ocznych, zaburzenia równowagi oraz subiektywne działanie sedatywne.

W innym badaniu pojedyncze doustne dawki karbamazepiny wynoszące 600 mg powodowały istotne zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej i ruchów galek ocznych, nasilały zaburzenia równowagi i przyspieszały częstość pracy serca podczas gdy wyniki uzyskane dla lamotryginy podawanych w dawkach 150 mg i 300 mg nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych dla placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Lamotrygina jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego bez istotnego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenia w osoczu osiąga po około 2,5 godzinach od podania doustnego. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia nieznacznie się wydłuża po przyjęciu pokarmu, ale zakres absorpcji nie ulega zmianie. Farmakokinetyka jest liniowa aż do dawki 450 mg, która była największą pojedynczą dawką, jaką oceniano. Obserwuje się znaczną zmienność międzyosobniczą w zakresie maksymalnych stężeń w stanie stacjonarnym, ale u jednej i tej samej osoby wahania stężeń są minimalne.

Dystrybucja:

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 55%. Jest mało prawdopodobne, aby wypieranie leku z połączeń z białkami mogło spowodować objawy toksyczności. Objętość dystrybucji wynosi 0,92 do 1,22 l/kg.

Biotransformacja:

Jako enzymy odpowiedzialne za metabolizm lamotryginy zidentyfikowano UDP-glukuronylotransferazy.

Lamotrygina w zależności od dawki nieznacznie indukuje swój własny metabolizm. Nie ma jednak dowodów na to, aby lamotrygina wpływała na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych a dostępne dane sugerują, że interakcje między lamotryginą a lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450 są bardzo mało prawdopodobne.

Eliminacja:

Średni klirens w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych wynosi 39 ± 14 ml/min. Klirens lamotryginy jest głównie metaboliczny z następczym wydalaniem metabolitów glukuronidowych z moczem. Z kałem wydalana jest jedynie 2 % substancji pochodzących od leku. Klirens i okres półtrwania nie zależą od dawki. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u zdrowych dorosłych wynosi 24 do 35 godzin. W badaniu z udziałem chorych z zespołem Gilberta średni klirens leku zmniejszył się o 32% w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, ale uzyskiwane wartości nadal mieszczą się w granicach spotykanych w populacji ogólnej.

Okres półtrwania lamotryginy w znacznym stopniu zmienia się pod wpływem innych, jednocześnie stosowanych preparatów. Średni okres półtrwania lamotryginy skraca się do około 14 godzin w przypadku, gdy lamotrygina jest podawana jednocześnie z preparatami indukującymi enzymy, np. karbamazepiną czy fenytoiną, natomiast wydłuża się do około 70 godzin w przypadku jednoczesnego podawania walproinianu sodu (patrz punkt 4.2).

Klirens lamotryginy po uwzględnieniu masy ciała jest większy u dzieci niż u dorosłych, przy czym największe wartości osiąga u dzieci poniżej 5 lat. Okres półtrwania lamotryginy jest zwykle krótszy u dzieci niż u dorosłych. Średnia wartość wynosi około 7 godzin w przypadku, gdy lamotrygina jest podawana jednocześnie z preparatami indukującymi enzymy, np. karbamazepiną czy fenytoiną, i wydłuża się do 45-50 godzin w przypadku podawania jednocześnie z walproinianem sodu (patrz punkt 4.2).

Badania farmakokinetyki lamotryginy przeprowadzone u 12 zdrowych ochotników w podeszłym wieku (od 65 do 76 lat) i u 12 ochotników w młodszym wieku (od 26 do 38 lat) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg lamotryginy wykazały, że średni klirens osoczowy był o około 37% mniejszy u osób w podeszłym wieku. Średni klirens u osób w podeszłym wieku (0,39 ml/min/kg mc.) mieści się jednak w zakresie średnich wartości klirensu (0,31 do 0,65 ml/min/kg mc.) uzyskanych w 9

badaniach z udziałem młodych osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki 30 do 450 mg lamotryginy. Analiza populacyjna farmakokinetyki leku obejmująca osoby młodsze i w podeszłym wieku (12 ochotników w podeszłym wieku z badań farmakokinetyki i 13 osób w podeszłym wieku chorujących na padaczkę, włączonych do badań klinicznych poświęconych monoterapii) wykazała, że klirens lamotryginy nie zmieniał się w znaczący klinicznie sposób. Po pojedynczych dawkach oczekiwany klirens zmniejszył się o 12% z wartości 35 ml/min w grupie w wieku 20 lat do 31 ml/min w grupie w wieku 70 lat. Spadek po 48 tygodniach leczenia wyniósł 10% z 41 do 37 ml/min między grupami młodszych pacjentów a pacjentów w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono dotąd żadnych specjalnych badań farmakokinetyki lamotryginy u chorych na padaczkę w podeszłym wieku.

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem lamotryginy u chorych z niewydolnością nerek. Badania farmakokinetyki z zastosowaniem pojedynczych dawek leku u osób z niewydolnością nerek wskazują, że farmakokinetyka lamotryginy zmienia się w minimalnym stopniu natomiast z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego prawie 8-krotnie zwiększają się stężenia głównego metabolitu glukuronidowego w osoczu.

Badanie farmakokinetyki z pojedynczą dawką leku przeprowadzono u 24 osób z różnego stopnia niewydolnością wątroby i u 12 zdrowych osób tworzących grupę kontrolną. Średni klirens lamotryginy wynosił 0,31, 0,24, i 0,10 ml/min/kg mc. u chorych z niewydolnością wątroby odpowiednio stopnia A, B i C (klasyfikacja Child-Pugh) oraz 0,34 ml/min/kg mc. u osób zdrowych z grupy kontrolnej. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu B lub C należy stosować mniejsze dawki preparatu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z typowych farmakologicznych badań bezpieczeństwa, badań toksyczności dawek wielokrotnych, badań genotoksyczności, karcynogenności oraz toksycznego wpływu na funkcje rozrodcze nie wskazują na szczególne zagrożenie u ludzi.

Mutagenność:

Wyniki wielu różnych testów mutagenności dowodzą, że lamotrygina nie stwarza ryzyka genetycznego u człowieka.

Karcynogenność:

W długoterminowych badaniach u szczurów i myszy lamotrygina nie wykazywała działania karcynogennego.

Teratogenność:

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy dihydrofolianu. U samców szczura, którym podawano powtarzane dawki lamotryginy zmniejszały się stężenia folianów. Po wdrożeniu suplementacji kwasu foliowego zmniejszone stężenia folianów ulegały częściowej normalizacji. Dawki toksyczne dla matki powodowały zmniejszenie masy płodu i opóźnienie kostnienia szkieletu u szczurów i myszy. U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność płodów oraz zwiększoną śmiertelność w okresie postnatalnym w przypadku podawania lamotryginy w późniejszym okresie ciąży (15.-20. dzień).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K 29-32)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Tlenek żelaza żółty (E172)
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie ma specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki będą pakowane w blistry PVC//Al lub w pojemniki z polipropylenu o dużej gęstości (HDPP) zaopatrzone w korek z polietylenu (PE):

Lamogen 25 mg tabletki

*Wielkości opakowań: 14, 21, 28, 30, 42, 46, 56, 60, 90, 100 tabletek

Lamogen 50 mg tabletki

* Wielkości opakowań: 14, 21, 28, 30, 46, 56, 60, 90, 100 tabletek

Lamogen 100 mg tabletki

* Wielkości opakowań: 14, 21, 28, 30, 46, 56, 60, 90, 100 tabletek

Lamogen 200 mg tabletki

* Wielkości opakowań: 14, 21, 28, 30, 46, 56, 60, 90, 100 tabletek

* Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1TL
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr 12564-25 mg, 12565-50 mg, 12566-100 mg, 12567-200 mg

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

21.12.2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**