

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamexim, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 25 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka - napady częściowe proste i złożone, napady uogólnione (w tym pierwotnie i wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne).

Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut.

U dorosłych i dzieci powyżej 12 lat produkt może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, natomiast u dzieci w wieku do 12 lat tylko w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli dawka lamotryginy obliczona np. dla dziecka nie odpowiada liczbie całych tabletek, to należy podać dawkę odpowiadającą mniejszej liczbie całych tabletek.

W przypadku zmiany leków przeciwpadaczkowych stosowanych jednocześnie z lamotryginą lub ich odstawienia należy rozważyć konieczność zmiany dawkowania produktu.

Dawkowanie w monoterapii

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

Dawka początkowa wynosi 25 mg jeden raz na dobę i stosowana jest przez 2 tygodnie. Następnie jest ona zwiększana do 50 mg jeden raz na dobę i tę dawkę stosuje się przez kolejne 2 tygodnie. W późniejszym okresie dawka zwiększana jest co 1 do 2 tygodni o maksymalnie 50 do 100 mg na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie (niekiedy reakcję taką uzyskuje się dopiero przy dawce dobowej wynoszącej 500 mg).

W leczeniu podtrzymującym stosuje się zazwyczaj dawkę od 100 do 200 mg na dobę, podawaną w pojedynczej dawce dobowej lub w 2 dawkach podzielonych.

Dzieci od 2 do 12 lat:

Z powodu braku wystarczających danych produktu nie stosuje się w tej grupie wiekowej w monoterapii (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

W leczeniu skojarzonym z walproinianem stosowanym jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez:

Dawka początkowa wynosi 25 mg i podawana jest co drugi dzień przez 2 tygodnie. Następnie, przez kolejne 2 tygodnie produkt podawany jest w tej samej dawce (25 mg) jeden raz na dobę. W późniejszym

okresie dawka zwiększana jest co 1 do 2 tygodni o maksymalnie 25 do 50 mg na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.

W leczeniu podtrzymującym stosuje się zazwyczaj dawkę od 100 do 200 mg na dobę, podawaną w pojedynczej dawce dobowej lub w 2 dawkach podzielonych.

W leczeniu skojarzonym z lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy wątrobowe (takimi jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) stosowanymi jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem walproinianu) lub bez:

Dawka początkowa wynosi 50 mg jeden raz na dobę i stosowana jest przez 2 tygodnie. Następnie jest ona zwiększana do 100 mg na dobę podawanych w 2 dawkach podzielonych i tę dawkę stosuje się przez kolejne 2 tygodnie. W późniejszym okresie dawka zwiększana jest co 1 do 2 tygodni o maksymalnie 100 mg na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie (niekiedy reakcję taką uzyskuje się dopiero przy dawce dobowej wynoszącej 700 mg).

W leczeniu podtrzymującym stosuje się zazwyczaj dawkę od 200 do 400 mg na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych.

W leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, których interakcje z lamotryginą są nieznane: dawkowanie jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem.

Dzieci od 2 do 12 lat:

W leczeniu skojarzonym z walproinianem stosowanym jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub bez:

Dawka początkowa wynosi 0,15 mg/kg mc. i podawana jest jeden raz na dobę przez 2 tygodnie.

Następnie, przez kolejne 2 tygodnie produkt podawany jest w dawce 0,30 mg/kg mc. jeden raz na dobę.

W późniejszym okresie dawka zwiększana jest co 1 do 2 tygodni o maksymalnie 0,30 mg/kg mc. na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.

W leczeniu podtrzymującym stosuje się zazwyczaj dawkę od 1 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawaną w pojedynczej dawce dobowej lub w 2 dawkach podzielonych.

W leczeniu skojarzonym z lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy wątrobowe (takimi jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) stosowanymi jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem walproinianu) lub bez:

Dawka początkowa wynosi 0,60 mg/kg mc. na dobę i podawana jest w dwóch dawkach podzielonych przez 2 tygodnie. Następnie, przez kolejne 2 tygodnie produkt stosowany jest w dawce 1,20 mg/kg mc. na dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych. W późniejszym okresie dawka zwiększana jest co 1 do 2 tygodni o maksymalnie 1,20 mg/kg mc. na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie. W leczeniu podtrzymującym stosuje się zazwyczaj dawkę od 5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych.

W leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, których interakcje z lamotryginą są nieznane: dawkowanie jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem.

Dzieci poniżej 2 lat:

Z powodu braku wystarczających danych produktu nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Pacjentki stosujące hormonalną antykoncepcję:

Szczegóły dotyczące dostosowania dawki patrz punkty 4.4 i 4.5.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie ma konieczności zmiany dawkowania, jednak stosując produkt w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Wszystkie dawki (tzn. dawkę początkową, dawki w okresie zwiększania oraz dawkę podtrzymującą) należy zmniejszyć o 50% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg

klasyfikacji Child-Pugh) oraz o 75% u osób z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Dawkę podtrzymującą i dawki w okresie zwiększania należy dostosowywać do reakcji pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia (najczęściej pierwszych 8 tygodni stosowania produktu) mogą wystąpić zmiany skórne. Zwykle mają one łagodny charakter i ustępują samoistnie, jednak w rzadkich przypadkach mogą przybierać postać ciężkich reakcji skórnych (np. zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozprywniej naskórka), wymagających odstawienia produktu i hospitalizacji pacjenta (patrz punkt 4.8).

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań szacuje się, że ciężkie reakcje skórne pod postacią zespołu Stevensa-Johnsona występują u około 0,1% dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, przyjmujących lamotryginę. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe u dzieci w wieku poniżej 12 lat - według dostępnych danych wysypki skórne wymagające hospitalizacji występują u nich w trakcie stosowania lamotryginy z częstością od 1 na 300 do 1 na 100.

Ryzyko wystąpienia zmian skórnych jest szczególnie wysokie w przypadku stosowania dużej dawki początkowej produktu, zbyt intensywnego jej zwiększania oraz w trakcie jednoczesnego stosowania lamotryginy i walproinianu.

U dzieci początkowo wysypka może zostać omyłkowo uznana za objaw infekcji. Należy pamiętać, że wysypki skórne przebiegające z gorączką u dzieci, które w ciągu ostatnich 8 tygodni zaczęły przyjmować lamotryginę, spowodowane być mogą przez niepożądane działanie produktu. Jeśli w trakcie stosowania produktu wystąpi wysypka skórna, produkt należy bezzwłocznie odstawić (chyba, że można wykluczyć, by wystąpienie wysypki miało związek ze stosowaniem produktu). U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja nadwrażliwości na lamotryginę nie należy jej stosować ponownie.

Wysypka skórna może być również jednym z objawów zespołu nadwrażliwości, na który poza nią mogą składać się: gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej oraz wynikach badań czynności wątroby. Zespół ten może mieć bardzo różny przebieg kliniczny, a w rzadkich przypadkach prowadzić nawet do wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) oraz niewydolności wielonarządowej. W początkowej fazie może przebiegać w postaci gorączki i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych nawet bez wyraźnej wysypki skórnej. Pacjent powinien wiedzieć, że w razie wystąpienia powyższych objawów należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, natomiast lekarz w razie ich wystąpienia powinien natychmiast odstawić produkt (chyba, że ustali, że wystąpienie tych objawów spowodowane jest przez inny czynnik niż nadwrażliwość na lek).

Pacjentki w wieku rozrodczym przed zastosowaniem produktu powinny zasięgnąć specjalistycznej porady dotyczącej sposobów zapobiegania ciąży. Należy im zalecać stosowanie innych, niż hormonalne, metod antykoncepcji.

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy:

Doustne leki antykoncepcyjne zmniejszają o około 50% stężenie lamotryginy we krwi. U pacjentek leczonych lamotryginą w dobrze dobranych dawkach, po rozpoczęciu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może dojść do nasilenia objawów padaczki, natomiast po ich odstawieniu, do wystąpienia lub nasilenia objawów niepożądanych lamotryginy. W związku z tym, zarówno po rozpoczęciu, jak i zakończeniu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, konieczne może być dostosowanie dawek produktu.

Nie zbadano wpływu innych hormonalnych sposobów zapobiegania ciąży ani hormonalnej terapii zastępczej na działanie lamotryginy, jednak może on być podobny, jak w przypadku doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Wykazano, że lamotrygina podawana w dawce 300 mg zmniejsza hamujące działanie na oś podwzgórze-przysadka-jajnik jednocześnie stosowanych doustnych środków antykoncepcyjnych. Choć skutki tego działania na aktywność owulacyjną jajnika nie zostały poznane, możliwe, że zmniejsza ono skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego u kobiet stosujących lamotryginę zaleca się stosowanie innych niż hormonalne metod zapobiegania ciąży. Hormonalne środki antykoncepcyjne należy stosować jako jedyną metodę antykoncepcji tylko wówczas, gdy niemożliwe jest zastosowanie innej metody. Kobiety stosujące doustne, hormonalne środki antykoncepcyjne jako jedyną formę antykoncepcji należy poinstruować, by informowały lekarza o wszelkich zmianach w cyklu miesięcznym, ponieważ mogą one wskazywać na zmniejszenie skuteczności antykoncepcji. Należy je również poinformować, że jeśli planują rozpocząć lub zakończyć stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych bądź wszelkich innych hormonalnych środków przeznaczonych dla kobiet, powinny zgłosić ten fakt lekarzowi.

Produkt, podobnie jak inne leki przeciwpadaczkowe, należy odstawiać stopniowo, zmniejszając dawki przez około 2 tygodnie, gdyż nagłe zaprzestanie jego stosowania może spowodować nagłe nasilenie objawów padaczki. Tylko w wyjątkowych przypadkach, gdy w sposób istotny zagrożone jest zdrowie i życie pacjenta (np. wówczas, gdy pojawi się wysypka skórna) leczenie można przerwać nagle.

W rzadkich przypadkach u osób przyjmujących lamotryginę w leczeniu skojarzonym z innymi lekami opisywano występowanie stanów padaczkowych z rabdomiolizą, niewydolnością wielonarządową i zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, które w skrajnych przypadkach powodowały śmierć pacjenta, jednak ich związek ze stosowaniem lamotryginy nie został wyjaśniony.

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, w związku z czym podczas długotrwałego stosowania może teoretycznie wpływać na metabolizm folianów w organizmie. Jednak, jak wykazały badania, jej stosowanie przez okres do 1 roku nie powoduje wystąpienia istotnych zmian stężenia hemoglobiny we krwi, średniej objętości erytrocytów czy stężenia folianów w erytrocytach i surowicy. Również stosowanie lamotryginy przez 5 lat nie powodowało istotnych zmian stężenia folianów w erytrocytach.

Choć w badaniach z podaniem pojedynczej dawki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie obserwowano istotnych zmian stężenia lamotryginy w osoczu, to stosując produkt w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność z powodu ryzyka wystąpienia kumulacji metabolitu glukuronidowego lamotryginy.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) należy zachować ostrożność w trakcie leczenia lamotryginą, a jej dawki (zarówno początkowe jak i podtrzymujące) należy zmniejszyć o 75%.

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 lamotryginy.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz

ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są UDP-glukuronylo-transferazy. Brak jest dowodów świadczących o tym, że lamotrygina powoduje klinicznie istotną indukcję lub hamowanie aktywności wątrobowych enzymów oksydacyjnych warunkujących metabolizm leków i mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji pomiędzy lamotryginą a lekami metabolizowanymi przy udziale enzymów cytochromu P450. Lamotrygina może indukować swój własny metabolizm, ale działanie to jest nieznaczne i mało prawdopodobne, by miało istotne konsekwencje kliniczne.

Wpływ innych leków na glukuronidację lamotryginy:

- walproinian - znacząco hamuje glukuronidację lamotryginy;
- karbamazepina, fenytoina, prymidon, fenobarbital, ryfampicyna, produkty złożone zawierające etynyloestradiol i lewonorgestrel (inne doustne środki antykoncepcyjne i środki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej nie były badane, ale mogą one mieć podobny wpływ na parametry farmakokinetyczne lamotryginy) - znacząco indukują glukuronidację lamotryginy;
- olanzapina, okskarbazepina - nie hamują ani nie indukują w istotnym stopniu glukuronidacji lamotryginy.

U pacjentów przyjmujących lamotryginę jednocześnie ze środkami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy warunkujące metabolizm leków (takimi jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon), które indukują glukuronidację lamotryginy i nasilają jej metabolizm, konieczne może być zwiększenie dawek produktu.

Walproinian sodu hamuje proces glukuronidacji lamotryginy, hamuje jej metabolizm i zwiększa niemal dwukrotnie biologiczny okres półtrwania tego produktu.

Choć opisywano zmiany stężeń innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu pacjentów przyjmujących jednocześnie lamotryginę, to badania kliniczne nie wykazały, by lamotrygina wpływała na stężenie w osoczu innych przyjmowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono również, by wypierała inne leki przeciwpadaczkowe z ich wiązań z białkami osocza.

U niektórych pacjentów przyjmujących karbamazepinę, u których do leczenia zostanie dołączona lamotrygina, mogą wystąpić niepożądane objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak bóle głowy, nudności, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, podwójne widzenie i ataksja. Objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawek karbamazepiny.

Podobne objawy obserwowano w badaniu, w którym zdrowym ochotnikom podawano lamotryginę i okskarbazepinę (wpływu zmniejszenia dawki okskarbazepiny nie zbadano).

W badaniu, w którym zdrowym ochotnikom podawano lamotryginę (w dawce 200 mg) i okskarbazepinę (w dawce 1200 mg) nie stwierdzono, by leki te wpływały wzajemnie na swój metabolizm.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych dorosłych ochotników olanzapina w dawce 15 mg spowodowała zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy, odpowiednio, o średnio 24% i 20%. Nie sądzi się, by wpływ tej wielkości miał znaczenie kliniczne, jednak u niektórych pacjentów może być ważne, by wziąć go pod uwagę. Lamotrygina w dawce 200 mg nie wpływała na farmakokinetykę olanzapiny.

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na lamotryginę:

Doustne leki antykoncepcyjne zmniejszają o około 50% stężenie lamotryginy we krwi. U pacjentek leczonych lamotryginą w dobrze dobranych dawkach, po rozpoczęciu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może dojść do nasilenia objawów padaczki, natomiast po ich odstawieniu, do wystąpienia lub nasilenia objawów niepożądanych lamotryginy. W związku z tym, zarówno po rozpoczęciu, jak i zakończeniu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, konieczne może być dostosowanie dawek produktu.

W badaniu przeprowadzonym u 16 ochotniczek podawanie doustne antykoncepcyjnego produktu złożonego w postaci tabletek zawierających 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu powodowało prawie dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy i zmniejszenie wartości AUC (średnio o 52%) oraz C_{max} (średnio o 39%). Stężenie lamotryginy w surowicy stopniowo zwiększało się podczas tygodnia, w którym stosowano produkt nie zawierający substancji czynnej ("tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych") i przed podaniem kolejnej dawki (na końcu tygodnia, w którym stosowano produkt nie zawierający substancji czynnej) było średnio prawie dwukrotnie większe, niż podczas stosowania produktu zawierającego substancję czynną.

Nie zbadano wpływu innych hormonalnych sposobów zapobiegania ciąży ani hormonalnej terapii zastępczej na działanie lamotryginy, jednak może on być podobny do tego, jaki wywierają doustne środki antykoncepcyjne.

Wpływ lamotryginy na hormonalne środki antykoncepcyjne:

W badaniu przeprowadzonym u 16 ochotniczek nie stwierdzono, by stosowanie lamotryginy w dawce 300 mg miało wpływ na farmakokinetykę etynyloestradiolu, będącego jedną z substancji czynnych złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie klirensu drugiej substancji czynnej - lewonorgestrelu, powodujące zmniejszenie wartości AUC (średnio o 19%) i C_{max} (średnio o 12%) lewonorgestrelu. Pomiary stężenia FSH, LH i estradiolu w surowicy krwi, przeprowadzone podczas badania, wskazywały na pewne osłabienie hamowania czynności hormonalnej jajników u niektórych kobiet, chociaż pomiary stężenia progesteronu w surowicy nie dostarczyły dowodów na wystąpienie owulacji u którejkolwiek z 16 badanych kobiet. Wpływ niewielkiego zwiększenia klirensu lewonorgestrelu i zmian stężenia FSH i LH w surowicy krwi na aktywność owulacyjną jajników jest nieznany (patrz punkt 4.4). U niektórych ochotniczek wystąpiło krwawienie z dróg rodnych. Nie badano wpływu innych niż 300 mg/dobę dawek lamotryginy, ani nie prowadzono badań z innymi środkami zawierającymi żeńskie hormony płciowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Płodność

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano, by lamotrygina wpływała w niekorzystny sposób na płodność. Brak jednak wystarczających danych dotyczących jej wpływu na płodność u ludzi.

Teratogenność

Choć lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, a środki należące do tej grupy mogą powodować uszkodzenia płodu, to w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, którym podawana była w dawkach większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, nie stwierdzono by działała teratogenicznie.

Ciąża

Dostępne dane dotyczące stosowania lamotryginy u kobiet w ciąży są niewystarczające, by ocenić bezpieczeństwo takiego postępowania. Produkt może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu. Zmiany fizjologiczne, które zachodzą w okresie ciąży mogą powodować zmniejszenie stężenia lamotryginy we krwi. Stężenie lamotryginy może być zmniejszone już na początku ciąży i zmniejszać się jeszcze bardziej wraz z upływem czasu aż do porodu, po którym może szybko się zwiększyć. Nie należy zwiększać dawek lamotryginy u każdej pacjentki, a jedynie wówczas, gdy istnieją ku temu przesłanki kliniczne. W przypadku nasilenia się objawów padaczki w okresie ciąży konieczne może być

zwiększenie dawek produktu (choć podejmując decyzję należy brać również pod uwagę inne czynniki, np. nasilenie wymiotów), natomiast po porodzie konieczne może być zmniejszenie jego dawek (aby uniknąć toksycznego działania lamotryginy). Zarówno podczas ciąży, jak i w okresie poporodowym, pacjentki należy uważnie obserwować.

Laktacja

Dane dotyczące stosowania lamotryginy w okresie laktacji są ograniczone. Lamotrygina może osiągać w mleku matek karmiących piersią stężenia sięgające 40 - 60% wartości stężenia w surowicy ich krwi. Powoduje to, że w surowicy krwi dzieci karmionych piersią lek może osiągać stężenia wywierające działanie farmakologiczne oraz wywoływać wystąpienie działań niepożądanych, dlatego produkt może być stosowany przez matki karmiące piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyści z karmienia piersią przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla dziecka.

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

Pacjenci przyjmujący lamotryginę nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu przynajmniej do czasu upewnienia się, że produkt nie powoduje u nich działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy czy podwójne widzenie. Pacjenci, u których padaczka nie jest skutecznie leczona, nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych wysypki skórne, zazwyczaj grudkowo-plamkowe, występowały u 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę oraz u 5% osób przyjmujących placebo (u 2% pacjentów powodowały one odstawienie lamotryginy). Pojawiały się zwykle w trakcie pierwszych 8 tygodni stosowania produktu i ustępowały po jego odstawieniu.

W rzadkich przypadkach miały znacznie poważniejszy charakter i przebiegały w postaci zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka – również te zmiany zwykle ustępowały po odstawieniu produktu, choć w rzadkich przypadkach powodowały powstawanie blizn, a nawet zgon pacjenta (patrz punkt 4.4).

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań szacuje się, że ciężkie reakcje skórne w postaci zespołu Stevensa-Johnsona występują u około 0,1% dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat przyjmujących lamotryginę. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe u dzieci w wieku poniżej 12 lat – według dostępnych danych wysypki skórne wymagające hospitalizacji występują u nich w trakcie stosowania lamotryginy z częstością od 1 na 300 do 1 na 100 (patrz punkt 4.4).

U dzieci początkowo wysypka może zostać omyłkowo uznana za objaw infekcji. Należy pamiętać, że wysypki skórne przebiegające z gorączką u dzieci, które w ciągu ostatnich 8 tygodni zaczęły przyjmować lamotryginę, spowodowane być mogą przez niepożądane działanie leku.

Ryzyko wystąpienia wysypki skórnej jest szczególnie wysokie w przypadku stosowania dużej dawki początkowej produktu, zbyt intensywnego jej zwiększania oraz w trakcie jednoczesnego stosowania lamotryginy i walproinianu.

Jeśli u pacjenta w trakcie stosowania produktu wystąpi wysypka skórna produkt należy bezzwłocznie odstawić (chyba, że można wykluczyć, by wystąpienie wysypki miało związek ze stosowaniem produktu).

Wysypka skórna może być również jednym z objawów zespołu nadwrażliwości, na który poza nią mogą składać się: gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w

obrazie krwi obwodowej oraz wynikach badań czynności wątroby. Zespół ten może mieć bardzo różny przebieg kliniczny, a w rzadkich przypadkach prowadzić nawet do wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) oraz niewydolności wielonarządowej. W początkowej fazie może przebiegać pod postacią gorączki i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych nawet bez wyraźnej wysypki skórnej. Pacjent powinien wiedzieć, że w razie wystąpienia powyższych objawów należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, natomiast lekarz w razie ich wystąpienia powinien natychmiast odstawić produkt (chyba że ustalili, że wystąpienie tych objawów spowodowane jest przez inny czynnik niż nadwrażliwość na lek).

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie stosowania lamotryginy:

- bóle głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia, nudności, zawroty głowy, bezsenność, nadmierna senność, podwójne i niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, nadmierna drażliwość lub agresywność, drżenia mięśniowe, nadmierne pobudzenie ruchowe, stany splątania, omamy;
- zaburzenia ruchowe: tiki, chwiejny chód, ataksja, oczopląs, nasilenie objawów choroby Parkinsona (u pacjentów cierpiących na tę chorobę), zaburzenia pozapiramidowe i choreoatetoz (w pojedynczych przypadkach i tylko u pacjentów ze schorzeniami układu pozapiramidowego), zwiększenie częstości występowania napadów drgawkowych (bardzo rzadko);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunki);
- nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej (mogące mieć związek z zespołem nadwrażliwości, lub nie): neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość a w bardzo rzadkich przypadkach niedokrwistość aplastyczna i agranulocytoza;
- reakcje toczniopodobne (bardzo rzadko);
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu, w rzadkich przypadkach zaburzenie czynności wątroby do niewydolności wątroby włącznie (zazwyczaj w połączeniu z innymi objawami nadwrażliwości);
- ból stawów, ból odcinka krzyżowego kręgosłupa (często).

4.9 Przedawkowanie

Po przyjęciu lamotryginy w dawce od 10 do 20 razy większej niż maksymalna dawka terapeutyczna obserwowano: oczopląs, ataksję, zaburzenia świadomości i śpiączkę.

Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje: płukanie żołądka (jeśli nie występują przeciwwskazania), hospitalizację oraz leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N 03A X09

Dokładny mechanizm działania lamotryginy nie jest znany. Uważa się, że działa hamująco na zależne od różnicy potencjałów kanały sodowe, dzięki czemu stabilizuje błony komórkowe neuronów i zapobiega uwalnianiu przez błonę presynaptyczną nadmiernych ilości aminokwasów pobudzających neurony kory mózgowej (głównie glutaminianu), zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego. Lamotrygina nie wpływa na fizjologiczne wydzielanie glutaminianu do szczeliny międzysynaptycznej. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników wykazano, że w przeciwieństwie do innych leków przeciwpadaczkowych (takich jak np. karbamazepina), jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy osób zdrowych porównywalny jest z placebo.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Lamotrygina po podaniu doustnym jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga około 2,5 godziny od podania doustnego (pokarm nieco opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia we krwi, jednak nie zmienia ilości produktu, która ulega

wchłonięciu). W zakresie zbadanych dawek (do 450 mg) farmakokinetyka ma charakter liniowy. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 55%, a objętość dystrybucji od 0,92 do 1,22 l/kg. Lamotrygina metabolizowana jest w wątrobie z udziałem UDP-glukuronylo-transferaz. Wydalana jest głównie z moczem, w przeważającej części w postaci pochodnych glukuronidowych (tylko 10% lamotryginy wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej). Około 2% podanej dawki wydalane jest z kałem. Średni okres półtrwania u zdrowych osób dorosłych, niezależnie od wielkości podanej dawki, wynosi od 24 do 35 godzin (u dzieci wartość ta jest mniejsza). Ulega on skróceniu do około 14 godzin, gdy lamotrygina podawana jest jednocześnie z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina i fenytoina, oraz wydłużeniu do około 70 godzin, gdy jest podawana razem z walproinianem sodu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

W badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach nie stwierdzono, by produkt wywierał działanie rakotwórcze.

Mutagenność

W licznych przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono, by lamotrygina wywierała działanie mutagenne.

Wpływ na płodność

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono, by produkt działał niekorzystnie na płodność.

Teratogenność

Choć lamotrygina jest inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, a środki należące do tej grupy mogą powodować uszkodzenia płodu, to w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono by działała teratogenicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokryształiczna

Magnezu węglan ciężki

Powidon

Krospowidon

Barwnik żółty - mieszanina laktozy jednowodnej i tlenku żelaza żółtego (E172)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC-ALUMINIUM w tekturowym pudełku.

30 tabletek (1 blister po 30 szt.).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów

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

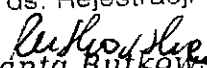
12854

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

25.04.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYS-
TYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25.04.2007 r.

SPECJALISTA
ds. Rejestracji

Jolanta Rutkowska