

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trogine, 25 mg, tabletki
Trogine, 50 mg, tabletki
Trogine, 100 mg tabletki
Trogine, 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 25 mg lamotryginy.
Substancje pomocnicze: 2,97 mg laktozy, 0,21 mg sodu.

Każda tabletką zawiera 50 mg lamotryginy.
Substancje pomocnicze: 5,94 mg laktozy, 0,42 mg sodu.

Każda tabletką zawiera 100 mg lamotryginy.
Substancje pomocnicze: 11,88 mg laktozy, 0,84 mg sodu.

Każda tabletką zawiera 200 mg lamotryginy.
Substancje pomocnicze: 23,75 mg laktozy, 1,68 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

25 mg, tabletką:

Tabletki o żółtym kolorze, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z wytłoczonymi na jednej stronie tabletki „L” i „25” po obu stronach linii podziału i z głęboką linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

50 mg tabletką:

Tabletki o żółtym kolorze, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z wytłoczonymi na jednej stronie tabletki „L” i „50” po obu stronach linii podziału i z głęboką linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

100 mg, tabletką:

Tabletki o żółtym kolorze, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z wytłoczonymi na jednej stronie tabletki „L” i „100” po obu stronach linii podziału i z głęboką linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

200 mg, tabletką:

Tabletki o żółtym kolorze, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z wytłoczonymi na jednej stronie tabletki „L” i „200” po obu stronach linii podziału i z głęboką linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza

- Leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.
- Napady związane z zespołem Lennox-Gastauta. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastauta.

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-Gastauta.
- Monoterapia w typowych napadach nieświadomości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ponowne rozpoczynanie leczenia

Lekarz przepisujący lamotryginę pacjentom, którzy przegrali stosowanie leku z jakiegokolwiek przyczyny, powinien ocenić potrzebę stopniowego zwiększania dawki, do osiągnięcia dawki podtrzymującej, ponieważ ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki związane jest ze stosowaniem dużych dawek początkowych i zbyt szybkim w stosunku do zalecanego schematu zwiększaniem dawek leku w okresie wprowadzania (patrz punkt 4.4). Im dłuższa przerwa od ostatniej dawki, tym większą uwagę należy zwrócić na stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Jeżeli przerwa w stosowaniu lamotryginy przekracza pięciokrotnie okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować właściwy schemat zwiększania dawki lamotryginy do dawki podtrzymującej.

Nie zaleca się ponownego rozpoczynania leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przegrali leczenie z uwagi na towarzyszącą mu wysypkę, chyba że potencjalne korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko.

Padaczka

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie w okresie zwiększania dawki oraz dawki podtrzymujące u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 13 lat i starszych (Tabela 1) oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat (Tabela 2). Z uwagi na ryzyko wystąpienia wysypki nie należy przekraczać dawki początkowej ani dawek podczas osiągnięcia dawki podtrzymującej (patrz punkt 4.4).

W razie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub dołączenia 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 starsza – zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki

Schemat leczenia	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 dwóch dawkach podzielonych) W celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, można zwiększać dawki 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 stosowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem, bez względu na inne jednocześnie stosowane 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) W celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, można zwiększać dawki 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 prymidonem fenobarbitalem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200 – 400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) W celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, można zwiększać dawki o maksymalnie 100 mg, co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 700 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi, 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) W celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, można zwiększać dawki o maksymalnie 50 – 100 mg, co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), zaleca się stosowanie schematu dawkowania, jak w przypadku lamotryginy stosowanej jednocześnie z walproinianem.

Tabela 2: Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat - zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki (całkowita dawka dobową w mg/kg mc./dobę)

Schemat leczenia	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości:	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 – 10 mg/kg mc./dobę, chociaż u niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie większych dawek (do 15 mg/kg mc./dobę) w celu uzyskania pożądanej reakcji na leczenie (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawki o maksymalnie 0,6 mg/kg mc./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 należy stosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem, bez względu na inne stosowane jednocześnie produkty lecznicze	0,15 mg/kg mc./dobę* (raz na dobę)	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	1 – 5 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawki o maksymalnie 0,3 mg/kg mc., 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 fenobarbitem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem	0,6 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5 – 15 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawki o maksymalnie 1,2 mg/kg mc. 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 dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 – 10 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawki o maksymalnie 0,6 mg/kg mc. 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 nieznanymi interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), zaleca się stosowanie schematu dawkowania, jak w przypadku lamotryginy stosowanej jednocześnie z walproinianem.			

Aby zapewnić podawanie właściwej dawki terapeutycznej należy monitorować masę ciała dziecka, a w razie jej zmiany należy odpowiednio dostosować dawkę. Istnieje prawdopodobieństwo, że u dzieci w wieku od dwóch do sześciu lat wymagane będzie zastosowanie dawki podtrzymującej z górnego zakresu zalecanych dawek.

Po osiągnięciu kontroli napadów padaczkowych z zastosowaniem leczenia wspomagającego, można odstawić jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe i kontynuować leczenie lamotryginą podawaną w monoterapii.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy jako leczenia wspomagającego w napadach częściowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących stosowania u dzieci poniżej 1 miesiąca życia. Dlatego też lamotrygina nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeśli jednak ze względu na potrzebę kliniczną zostanie podjęta decyzja o leczeniu, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania lamotryginy w szczególnych grupach pacjentów

Kobiety przyjmujące hormonalne produkty antykoncepcyjne

Stosowanie połączenia etynyloestradolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powoduje około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy, prowadząc do zmniejszenia stężenia lamotryginy. Po zwiększeniu dawki konieczne może być zastosowanie większej dawki podtrzymującej lamotryginy (aż dwukrotnie)

w celu uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie. W tygodniu bez stosowania doustnego produktu antykoncepcyjnego można zaobserwować dwukrotny wzrost stężenia lamotryginy. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu należy wziąć pod uwagę stosowanie antykoncepcji bez tygodnia przerwy, jako leczenie pierwszego rzutu (na przykład, hormonalne produkty antykoncepcyjne przyjmowane w sposób ciągły lub inne niż hormonalne metody antykoncepcji; patrz punkty 4.4 i 4.5).

Rozpoczynanie stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek przyjmujących już dawki podtrzymujące lamotryginy i NIEPRZYJMUJĄCYCH induktorów glukuronidacji lamotryginy

W większości przypadków trzeba zwiększyć nawet dwukrotnie dawkę podtrzymującą lamotryginy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zaleca się, by od momentu rozpoczęcia stosowania hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, dawkę lamotryginy zwiększać o 50 do 100 mg/dobę, co tydzień, zgodnie z indywidualną odpowiedzią kliniczną na leczenie. Nie należy przekraczać tych dawek, chyba że odpowiedź kliniczna wskazuje na celowość stosowania większych dawek.

Należy rozważyć pomiar stężenia lamotryginy w surowicy przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, aby upewnić się, że utrzymane jest podstawowe stężenie lamotryginy. W razie konieczności dawkę należy dostosować. U kobiet stosujących antykoncepcję bez przerw (bez „tygodnia bez tabletek antykoncepcyjnych”), kontrolę stężenia lamotryginy w surowicy należy przeprowadzać w 3 tygodniu terapii aktywnej, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Dlatego należy wziąć pod uwagę stosowanie antykoncepcji bez tygodnia wolnego od tabletek antykoncepcyjnych, jako leczenie pierwszego rzutu (na przykład, hormonalne produkty antykoncepcyjne przyjmowane w sposób ciągły lub inne niż hormonalne metody antykoncepcji; patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaprzestanie stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek przyjmujących już dawki podtrzymujące lamotryginy i NIEPRZYJMUJĄCYCH induktorów glukuronidacji lamotryginy

W większości przypadków dawka podtrzymująca lamotryginy może wymagać zmniejszenia nawet o 50% (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zaleca się stopniowe zmniejszanie dobowej dawki lamotryginy o 50-100 mg na tydzień (w tempie nieprzekraczającym 25% całkowitej dawki dobowej na tydzień) przez okres 3 tygodni, chyba że odpowiedź kliniczna wskazuje inaczej. Należy rozważyć pomiar stężenia lamotryginy w surowicy przed i po zaprzestaniu stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, aby upewnić się, że utrzymane jest podstawowe stężenie lamotryginy. U kobiet, które chcą przerwać stosowanie hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, który podaje się z tygodniową przerwą („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), kontrolę stężenia lamotryginy w surowicy należy przeprowadzać w 3 tygodniu terapii aktywnej, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. W pierwszym tygodniu po odstawieniu produktu antykoncepcyjnego nie należy pobierać próbki do oceny stężenia lamotryginy.

Rozpoczęcie stosowania lamotryginy u pacjentek przyjmujących już hormonalne produkty antykoncepcyjne

Zwiększając dawkę należy postępować zgodnie ze standardowymi zaleceniami opisanymi w tabelach.

Rozpoczynanie i zaprzestawanie stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek przyjmujących już podtrzymujące dawki lamotryginy i PRZYJMUJĄCYCH induktory glukuronidacji lamotryginy

Dostosowanie do zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy nie jest konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności zmiany zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy w tej grupie wiekowej nie różni się znacząco od farmakokinetyki w populacji młodszych dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność, podając lamotryginę pacjentom z niewydolnością nerek. U pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek początkowe dawki lamotryginy powinny być uzależnione od rodzaju jednocześnie stosowanych produktów leczniczych; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być skuteczna zredukowana dawka podtrzymująca (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Dawki początkowe, dawki w okresie zwiększania i dawki podtrzymujące zazwyczaj powinny być zmniejszone o około 50% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) i o 75% w razie ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh). Dawki w okresie zwiększania oraz dawki podtrzymujące należy dostosować do odpowiedzi klinicznej na leczenie (patrz punkt 5.2).

Stosowanie z atazanawirem/rytonawirem

Włączenie lamotryginy do istniejącej terapii atazanawirem/rytonawirem nie powinno wymagać modyfikacji zalecanego schematu zwiększania dawki lamotryginy.

U pacjentów, którzy stosują dawki podtrzymujące lamotryginy, a nie otrzymują induktorów glukuronidacji, konieczne może być zwiększenie dawki lamotryginy w razie dodania atazanawiru/rytonawiru, lub zmniejszenie dawki w razie odstawienia atazanawiru/rytonawiru. Należy monitorować stężenie lamotryginy w osoczu przed i w okresie 2 tygodni po dodaniu lub odstawieniu atazanawiru/rytonawiru, w celu ustalenia potrzeby zmiany dawki lamotryginy (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z lopinawirem/rytonawirem

Włączenie lamotryginy do trwającej terapii lopinawirem/rytonawirem nie powinno wymagać modyfikacji zalecanego schematu zwiększania dawki lamotryginy.

U pacjentów, którzy stosują dawki podtrzymujące lamotryginy, a nie otrzymują induktorów glukuronidacji, konieczne może być zwiększenie dawki lamotryginy w razie dodania lopinawiru/rytonawiru, lub zmniejszenie dawki w razie odstawienia lopinawiru/rytonawiru. Należy monitorować stężenie lamotryginy w osoczu przed i w okresie 2 tygodni po dodaniu lub odstawieniu lopinawiru/rytonawiru, w celu ustalenia potrzeby zmiany dawki lamotryginy (patrz punkt 4.5).

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, na ogół w ciągu pierwszych ośmiu tygodni stosowania lamotryginy. Większość przypadków wysypki miała charakter łagodny i ustępowała samoistnie, choć donoszono również o przypadkach poważnej wysypki wymagającej hospitalizacji i przerwania leczenia lamotryginą.

Po zastosowaniu lamotryginy obserwowano też zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczo-rozplywną naskórka (patrz punkt 4.8).

Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych i uważnie monitorowani w kierunku reakcji skórnych. Ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczo-rozplywnej naskórka jest największe w pierwszych tygodniach leczenia.

Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczo-rozplywnej (tj. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami i zmianami na błonach śluzowych), leczenie produktem leczniczym Trogine należy przerwać.

Najlepsze wyniki w postępowaniu z zespołem Stevensa-Johnsona i martwicą toksyczo-rozplywną naskórka uzyskuje się w przypadku wczesnego rozpoznania i natychmiastowego przerwania stosowania każdego podejrzanego leku. Szybkie odstawienie leku wiąże się z lepszym rokowaniem.

Jeśli po zastosowaniu lamotryginy u pacjenta rozwinie się zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna, już nigdy nie wolno ponownie rozpoczynać stosowania produktu Trogine u tego pacjenta.

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. Około połowę sklasyfikowano, jako zespół Stevensa-Johnsona (1 na 1000).

Ryzyko ciężkiej wysypki u dzieci jest większe niż u dorosłych. Dostępne dane pochodzące z kilku badań sugerują, że częstość wysypki i związanej z tym konieczności hospitalizacji u dzieci chorych na padaczkę wynosi od 1 na 300 do 1 na 100 leczonych.

Początkowy okres wysypki u dzieci może być mylony z infekcją. Lekarze powinni uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, u których pojawia się wysypka i gorączka w czasie pierwszych ośmiu tygodni leczenia.

Ponadto, ogólne ryzyko wystąpienia wysypki wydaje się ściśle związane ze:

- stosowaniem wysokich dawek początkowych lamotryginy oraz niezgodnym z zaleceniami zbyt szybkim zwiększaniem dawki (patrz punkt 4.2)
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Należy również zachować ostrożność lecząc pacjentów z uczuleniem lub wysypką po stosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych w wywiadzie, ponieważ częstość przypadków wysypki, które nie były ciężkie, po leczeniu lamotryginą była około trzykrotnie wyższa u tych pacjentów niż u pacjentów bez powyższych objawów w wywiadzie.

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpi wysypka i odstawić leczenie lamotryginą chyba, że wysypka jest wyraźnie niezwiązana z leczeniem lamotryginą. Zaleca się, aby lamotryginy nie stosować ponownie u pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wysypki związanej z wcześniejszym leczeniem lamotryginą chyba, że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

Istnieją również doniesienia o wysypce będącej jednym z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych, takich jak gorączka, limfadenopatia, obrzęk twarzy i zmiany w wynikach badań krwi i czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne, i w rzadkich przypadkach może prowadzić do wystąpienia 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 pojawią się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, pacjenta należy natychmiast zbadać i jeżeli nie ustalono innej przyczyny, przerwać leczenie produktem leczniczym Trogine.

Pogorszenie stanu klinicznego i ryzyko samobójstwa

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.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne

Wpływ hormonalnych produktów antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy

Stosowanie połączenia etynyloestradiolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powoduje około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy, prowadząc do zmniejszenia stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.5). Zmniejszenie stężenia lamotryginy wiązało się z utratą kontroli napadów padaczkowych. Po zwiększeniu dawki konieczne w większości przypadków może być zastosowanie większej dawki podtrzymującej lamotryginy (aż dwukrotnie) w celu uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie. Po zaprzestaniu stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych klirens lamotryginy może zmniejszyć się o połowę. Wzrost stężenia lamotryginy może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych zależnych od dawki. Pacjentki należy w tym kierunku obserwować.

U kobiet nieprzyjmujących induktora glukuronidacji lamotryginy i stosujących hormonalną antykoncepcję w schemacie dawkowania z jednym tygodniem bez substancji czynnej (np. „tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), w tym tygodniu wystąpi stopniowy przejściowy wzrost stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.2). Tego typu zmianom stężenia lamotryginy mogą towarzyszyć działania niepożądane. Dlatego jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład produkty antykoncepcyjne przyjmowane w sposób ciągły lub inne niż hormonalne metody antykoncepcji).

Nie badano interakcji między innymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą i lamotryginą, chociaż mogą one podobnie wpływać na parametry farmakokinetyczne lamotryginy.

Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

Badania interakcji przeprowadzone u 16 zdrowych ochotniczek wykazały, że podczas jednoczesnego stosowania lamotryginy i hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (produkt złożony zawierający etynyloestradiol i lewonorgestrel) występuje niewielkie zwiększenie klirensu lewonorgestrelu oraz zmiany stężenia FSH i LH w surowicy (patrz punkt 4.5). Wpływ tych zmian na aktywność owulacyjną jajników jest nieznany. Nie można jednak wykluczyć zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek stosujących produkty hormonalne jednocześnie z lamotryginą. Z tego powodu pacjentki należy poinformować o konieczności szybkiego zgłaszania zmian w cyklu miesięcznym, tj. krwawienia międzymiesiączkowego.

Reduktaza kwasu dihydrofoliowego

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, stąd w trakcie długotrwałej terapii istnieje możliwość zaburzenia metabolizmu folianów w organizmie (patrz punkt 4.6). Jednak u ludzi lamotrygina stosowana długotrwale (do 1 roku) nie powodowała istotnych zmian stężenia hemoglobiny, średniej objętości czerwonych krwinek ani zmian stężenia folianów w surowicy i czerwonych krwinkach, 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 leku podawano pacjentom w końcowym stadium niewydolności nerek stężenie lamotryginy w osoczu nie uległo istotnej zmianie. Można jednak spodziewać się kumulacji metabolitu glukuronidowego i z tego powodu należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze zawierające lamotryginę

Pacjenci obecnie przyjmujący inne produkty lecznicze zawierające lamotryginę nie powinni stosować produktu Trogine bez porozumienia z lekarzem.

Substancje pomocnicze

Tabletki produktu leczniczego Trogine zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Rozwój dzieci

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

Środki ostrożności dotyczące padaczki

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie lamotryginy może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Dawkę lamotryginy należy zmniejszać stopniowo przez okres dwóch tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa (na przykład wysypka) wymagają nagłego odstawienia leku.

Istnieją doniesienia w literaturze, że ciężkie napady padaczkowe ze stanem padaczkowym włącznie mogą prowadzić do rabdomiolizy, niewydolności wielonarządowej i rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego, czasami ze skutkiem śmiertelnym. Podobne przypadki obserwowano w związku ze stosowaniem lamotryginy.

Może wystąpić klinicznie znaczące nasilenie częstości napadów padaczkowych zamiast poprawy. U pacjentów z więcej niż jednym typem napadów padaczkowych należy rozważyć korzyść wynikającą z kontroli jednego rodzaju napadów padaczkowych wobec ewentualnego pogorszenia innego rodzaju napadów padaczkowych.

Miokloniczne napady padaczkowe mogą nasilić się na skutek przyjmowania lamotryginy.

Dane sugerują, że odpowiedź na leczenie w skojarzeniu z induktorami enzymów jest mniejsza niż na leczenie skojarzone z środkami przeciwpadaczkowymi niebędącymi induktorami enzymów. Przyczyna nie jest znana.

Nie u wszystkich dzieci przyjmujących lamotryginę w leczeniu typowych napadów nieświadomości, produkt leczniczy może być skuteczny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych pacjentów.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są UDP-glukuronylotransferazy. Nie ma dowodów na to, że lamotrygina powoduje istotną klinicznie indukcję lub zahamowanie aktywności wątrobowych enzymów oksydacyjnych i istnieje małe prawdopodobieństwo interakcji między lamotryginą a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale działanie to jest znikome i istnieje małe prawdopodobieństwo, by miało istotne konsekwencje kliniczne.

Tabela 3: Wpływ innych produktów leczniczych na glukuronidację lamotryginy

Produkty lecznicze znacząco hamujące glukuronidację lamotryginy	Produkty lecznicze znacząco indukujące glukuronidację lamotryginy	Produkty lecznicze, które znacząco nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy
Walproinian	Fenytoina	Okскарbazepina
	Karbamazepina	Felbamat
	Fenobarbiton	Gabapentyna
	Prymidon	Lewetiracetam
	Ryfampicyna	Pregabalina
	Lopinawir/rytonawir	Topiramamat
	Skojarzenie etynyloestradolu i lewonorgestrelu**	Zonisamid
	Atazanawir/rytonawir*	Lit
		Bupropion
		Olanzapina

* dawkowanie i sposób podawania (patrz punkt 4.2)

**nie przeprowadzono badań dotyczących innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych ani

hormonalnej terapii zastępczej, chociaż mogą one w podobny sposób wpływać na parametry farmakokinetyczne lamotryginy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Interakcje z lekami przeciwpadaczkowymi

Walproinian sodu, który hamuje glukuronidację lamotryginy, zmniejsza metabolizm lamotryginy i zwiększa średni okres półtrwania lamotryginy prawie dwukrotnie. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z walproinianem należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym fenytoina, karbamazepina, fenobarbiton i prymidon), które indukują enzymy wątrobowe metabolizujące leki, indukują glukuronidację lamotryginy oraz nasilają metabolizm lamotryginy. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitonem lub prymidonem, należy zastosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Donoszono o objawach ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy, ataksja, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie i nudności u pacjentów stosujących karbamazepinę, u których wcześniej rozpoczęto leczenie lamotryginą. Objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki karbamazepiny. Podobne skutki obserwowano w trakcie leczenia lamotryginą i okskarbazepiną u zdrowych dorosłych ochotników, jednak nie badano wpływu zmniejszenia dawki.

Istnieją doniesienia w literaturze o zmniejszeniu stężenia lamotryginy, gdy podawano ją w skojarzeniu z okskarbazepiną. Jednak w badaniu prospektywnym z udziałem zdrowych dorosłych ochotników przyjmujących dawki 200 mg lamotryginy i 1200 mg okskarbazepiny, okskarbazepina nie wywołała zmiany metabolizmu lamotryginy, a lamotrygina nie spowodowała zmiany metabolizmu okskarbazepiny. Dlatego u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z okskarbazepiną, należy stosować schemat leczenia dla terapii wspomagającej lamotryginą bez walproinianu i bez induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.2).

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

W oparciu o analizę retrospektywną stężenia w osoczu u pacjentów, którzy otrzymywali lamotryginę zarówno z gabapentyną, jak i bez gabapentyny, gabapentyna nie wydaje się zmieniać klirensu lamotryginy.

Potencjalne interakcje między lewetiracetamem i lamotryginą oceniano, oznaczając stężenia w surowicy obu środków w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo. Uzyskane dane wskazują, że lamotrygina nie wpływa na farmakokinetykę lewetiracetamu oraz że lewetiracetam nie wpływa na farmakokinetykę lamotryginy.

Najniższe stężenia lamotryginy w osoczu w stanie stacjonarnym nie uległy zmianie pod wpływem jednoczesnego podawania pregabaliny (200 mg, 3 razy na dobę). Nie występują interakcje farmakokinetyczne między lamotryginą i pregabalina.

Topiramamat nie spowodował zmiany stężenia lamotryginy w osoczu. Podawanie lamotryginy spowodowało 15% zwiększenie stężenia topiramatu.

W badaniu z udziałem pacjentów z padaczką jednoczesne podawanie zonisamidu (200 do 400 mg/dobę) z lamotryginą (150 do 500 mg/dobę) przez 35 dni nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę lamotryginy.

Choć opisywano zmiany stężenia innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu, kontrolowane badania nie wykazały dowodów na to, że lamotrygina wpływa na stężenie w osoczu stosowanych jednocześnie innych leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* wykazują, że lamotrygina nie wypiera innych leków przeciwpadaczkowych z miejsc wiązania z białkami.

Interakcje z innymi środkami psychotropowymi

Farmakokinetyka litu po podawaniu 2 g bezwodnego glukonianu litu dwa razy na dobę przez sześć dni 20 zdrowym osobom nie zmieniła się podczas jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce 100 mg/dobę.

Wielokrotne podanie doustnych dawek bupropionu nie miało statystycznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lamotryginy u 12 osób i tylko nieznacznie zwiększyła się wartość AUC glukuronianu lamotryginy.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych dorosłych ochotników 15 mg olanzapiny spowodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy średnio o odpowiednio 24% i 20%. Na ogół nie oczekuje się, by efekt takiej zmiany miał znaczenie kliniczne. Lamotrygina w dawce 200 mg nie miała wpływu na farmakokinetykę olanzapiny.

U 14 zdrowych dorosłych ochotników wielokrotne dawki doustne lamotryginy wynoszące 400 mg na dobę nie miały klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki rysperydonu wynoszącej 2 mg. Po jednoczesnym podawaniu rysperydonu, w dawce 2 mg, z lamotryginą, u 12 na 14 ochotników odnotowano ospałość w porównaniu z 1 na 20 ochotników, gdy rysperydon podawany był sam. Gdy podawano samą lamotryginę senność nie wystąpiła.

Badania *in vitro* wykazały, że powstawanie głównego metabolitu lamotryginy, 2-N-glukuronidu, było w minimalnym stopniu hamowane przez jednoczesną inkubację z amitryptyliną, bupropionem, klonazepamem, haloperydolem lub lorazepamem. Badania te również sugerują, że prawdopodobieństwo hamowania metabolizmu lamotryginy przez klozapinę, fluoksetynę, fenelzynę, rysperydon, sertralinę lub trazodon jest niewielkie. Ponadto, badanie dotyczące metabolizmu bufuralolu z zastosowaniem preparatów mikrosomalnych sugerują, że lamotrygina nie zmniejsza klirensu produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6.

Interakcje z hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi

Wpływ hormonalnych produktów antykoncepcyjnych na farmakokinetykę lamotryginy

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek stosowanie doustnej dwuskładnikowej pigułki antykoncepcyjnej zawierającej 30 µg etynyloestradiolu/150 µg lewonorgestrelu powodowało w przybliżeniu dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy podawanej doustnie, prowadząc do zmniejszenia AUC i C_{max} lamotryginy średnio o odpowiednio 52% i 39%. Stężenie lamotryginy w surowicy rosło w tygodniu, w którym nie stosowano substancji czynnej (np.: "tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych"), a stężenie lamotryginy przed podaniem kolejnej dawki, na końcu 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 dostosowanie zalecanego schematu dawkowania w okresie zwiększania dawki lamotryginy wyłącznie ze względu na stosowanie hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, jednak w większości przypadków dawkę podtrzymującą lamotryginy trzeba będzie zwiększyć lub zmniejszyć rozpoczynając lub kończąc stosowanie środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.2).

Wpływ lamotryginy na farmakokinetykę hormonalnych środków antykoncepcyjnych

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek jednoczesne stosowanie lamotryginy w dawce 300 mg nie miało wpływu na farmakokinetykę etynyloestradiolu, jednego z dwóch składników doustnej pigułki antykoncepcyjnej. Po podaniu doustnym obserwowano niewielkie zwiększenie klirensu drugiego składnika – lewonorgestrelu, powodujące zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lewonorgestrelu, przeciętnie o odpowiednio 19% i 12%. Przeprowadzony podczas badania pomiar stężenia hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) i estradiolu w surowicy wskazywał na pewne zmniejszenie hamowania czynności hormonalnej jajników u niektórych kobiet, chociaż pomiar stężenia progesteronu w surowicy nie wykazał hormonalnych dowodów wystąpienia owulacji u którejkolwiek z 16 badanych kobiet. Wpływ niewielkiego zwiększenia klirensu lewonorgestrelu i zmian stężenia FSH i LH w surowicy na aktywność owulacyjną jajników jest nieznany (patrz punkt 4.4). Nie badano wpływu innych dawek lamotryginy niż 300 mg/dobę ani nie prowadzono badań z

innymi produktami zawierającymi żeńskie hormony płciowe.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W badaniu z udziałem 10 ochotników płci męskiej, ryfampicyna spowodowała zwiększenie klirensu lamotryginy i zmniejszenie okresu półtrwania lamotryginy z uwagi na indukcję enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za glukuronidację. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone ryfampicyną należy zastosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników lopinawir/rytonawir spowodowały około dwukrotne zmniejszenie stężenia lamotryginy, prawdopodobnie przez indukcję glukuronidacji. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone lopinawirem/rytonawirem, należy zastosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników atazanawir/rytonawir (300 mg/100 mg) podawany przez 9 dni spowodował zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy w osoczu (pojedyncza dawka 100 mg), średnio o odpowiednio 32% i 6%. U pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną atazanawir/rytonawir, należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne ryzyko związane z lekami przeciwdrgawkowymi

Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić specjalistycznej porady. Należy ponownie rozważyć zasadność leczenia środkami przeciwpadaczkowymi, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę. Należy unikać nagłego odstawienia leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ może to doprowadzić do napadów przełomowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i płodu.

U potomstwa matek otrzymujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych wzrasta 2 do 3-krotnie w porównaniu do spodziewanych 3% u ogólnej populacji. Najczęściej notowanymi wadami wrodzonymi jest rozszczep podniebienia, deformacje sercowo-naczyniowe oraz wady cewy nerwowej. Leczenie więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym wiąże się z większym ryzykiem wad wrodzonych niż w przypadku monoterapii, dlatego, gdy jest to możliwe, należy stosować monoterapię.

Ryzyko związane z lamotryginą

Ciąża

Badania epidemiologiczne z udziałem łącznie około 2000 kobiet leczonych lamotryginą w monoterapii w okresie ciąży nie wykluczają zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Jeden wpis donosi o zwiększonej częstości rozszczepienia twarzy. Inne dane nie potwierdziły tej obserwacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3).

Jeśli jednak leczenie lamotryginą w czasie ciąży jest uważane za konieczne, zaleca się stosowanie najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej.

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, dlatego teoretycznie może doprowadzić do wzrostu ryzyka deformacji płodu ludzkiego na skutek zmniejszenia stężenia kwasu foliowego (patrz punkt 4.4). Planując ciążę oraz we wczesnym okresie ciąży należy rozważyć przyjmowanie kwasu foliowego.

Zmiany fizjologiczne zachodzące w czasie ciąży mogą wpływać na stężenie i (lub) efekt terapeutyczny lamotryginy. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu stężenia lamotryginy w osoczu w okresie ciąży z towarzyszącym ryzykiem utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Po porodzie stężenie lamotryginy może nagle wzrosnąć, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Dlatego należy badać stężenia lamotryginy w surowicy przed ciążą, w jej trakcie oraz tuż po porodzie. W razie konieczności dawkę należy dostosować, aby utrzymać stężenie lamotryginy w surowicy na tym samym poziomie, jak przed ciążą, lub dostosować

dawkę w oparciu o odpowiedź kliniczną na leczenie. Ponadto, po porodzie należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki.

Laktacja

Zaobserwowano, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego w bardzo zróżnicowanych stężeniach, w wyniku, czego całkowite stężenie lamotryginy u niemowląt może osiągnąć około 50% wartości stężenia u matki. W związku z tym, u niektórych niemowląt karmionych piersią, stężenia lamotryginy w surowicy mogą osiągać stężenia, przy których występują działania farmakologiczne. W ograniczonej liczbie grupie niemowląt narażonych na działanie lamotryginy, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.

Należy ocenić, czy oczekiwana korzyść z karmienia piersią przewyższa ryzyko objawów niepożądanych u dziecka. Jeśli kobieta zdecyduje się karmić piersią w trakcie leczenia lamotryginą, dziecko należy obserwować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły zaburzenia płodności związanego ze stosowaniem lamotryginy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z uwagi na różnice osobnicze w reakcji na leki przeciwpadaczkowe, pacjenci przyjmujący lamotryginę w leczeniu padaczki powinni skonsultować się z lekarzem w kwestiach dotyczących prowadzenia pojazdów i padaczki.

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W dwóch badaniach przeprowadzonych z udziałem ochotników i dotyczących wpływu lamotryginy na precyzyjną koordynację wzrokowo-ruchową, ruchy gałek ocznych, zdolność zachowania równowagi ciała oraz subiektywny efekt sedatywny nie wykazano różnic w stosunku do placebo. W badaniach klinicznych z zastosowaniem lamotryginy obserwowano działania niepożądane natury neurologicznej, takie jak zawroty głowy i podwójne widzenie. Dlatego pacjenci powinni sprawdzić, jak na nich wpływa lamotrygina, zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podzielono na podstawie dostępnych danych.

W niniejszym punkcie częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych do najmniej istotnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zmiany hematologiczne, w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, anemia aplastyczna, agranulocytoza.

Częstość nieznana: limfadenopatia.

Zmiany hematologiczne mogą wystąpić w przebiegu zespołu nadwrażliwości, jak i niezależnie od niego (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zespół nadwrażliwości** (w tym objawy takie jak gorączka, limfadenopatia, obrzęk twarzy, nieprawidłowe wyniki badań krwi i czynności wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe, niewydolność wielonarządowa).

** Do objawów zespołu nadwrażliwości należy też wysypka, razem z wieloma różnorodnymi objawami układowymi, w tym z: gorączką, limfadenopatią, obrzękiem twarzy i zmianami wyników badań krwi i czynności wątroby. Zespół ten wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i może, choć rzadko, prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnacyniowego i niewydolności wielonarządowej. Należy podkreślić, że wczesnym objawom zespołu nadwrażliwości (np. gorączce, limfadenopatii) nie musi towarzyszyć wyraźna wysypka. Jeśli wystąpią takie objawy, pacjenta należy natychmiast zbadać i przerwać leczenie lamotryginą, jeżeli nie ustalono innej ich przyczyny.

Zaburzenia psychiczne

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Często: ospałość, zawroty głowy, drżenie, bezsenność.
Niezbyt często: ataksja.
Rzadko: oczopląs.
Bardzo rzadko: pobudzenie, chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie choroby Parkinsona, objawy, choreoatetoza, zwiększenie częstości napadów padaczkowych.
Częstość nieznana: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Niekiedy lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona, zgłaszano też pojedyncze przypadki objawów pozapiramidowych i choreoatetozy u pacjentów bez tej choroby podstawowej.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.
Rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie wartości laboratoryjnych wskaźników czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby zwykle związane są z reakcjami nadwrażliwości, ale w pojedynczych przypadkach występowały bez widocznych objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka.
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby przeprowadzonych u dorosłych pacjentów, wysypka wystąpiła u maksymalnie 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę i 5% pacjentów przyjmujących placebo. Spowodowała odstawienie leczenia lamotryginą u 2% pacjentów. Wysypka, zazwyczaj grudkowo-plamista, na ogół występuje w ciągu ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępuje po odstawieniu lamotryginy (patrz punkt 4.4).

Obserwowano ciężkie przypadki wysypki potencjalnie zagrażające życiu, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (zespół Lyella). Chociaż u większości pacjentów objawy ustępują po odstawieniu leczenia lamotryginą, u niektórych pacjentów pozostają nieodwracalne blizny, odnotowano też rzadkie przypadki zgonów (patrz punkt 4.4).

Całkowite ryzyko wysypki ma ścisły związek:

- ze stosowaniem dużych początkowych dawek lamotryginy i przekraczaniem zalecanych dawek lamotryginy podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.2);
- z jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Wysypka może być jednym z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: reakcje przypominające toczeń.

Istnieją doniesienia, które wskazują, że u pacjentów długotrwale leczonych lamotryginą występowało zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporoza i złamania. Mechanizm, dzięki któremu lamotrygina wpływa na metabolizm kostny nie został zidentyfikowany.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Odnotowano przypadki ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki 10 do 20 razy większej niż maksymalna dawka terapeutyczna. Po przedawkowaniu obserwowano objawy, w tym oczopląs, ataksję, zaburzenia świadomości i śpiączkę.

Leczenie

W razie przedawkowania, pacjenta należy hospitalizować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Jeżeli są takie wskazania, należy wprowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania leku (węgiel aktywowany). Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi. Nie ma doświadczenia z zastosowaniem hemodializy, jako leczenia przedawkowania. U sześciorga ochotników z niewydolnością nerek, 20% lamotryginy usunięto z organizmu w trakcie 4-godzinnej hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N03A X09

Mechanizm działania

Wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

Działanie farmakodynamiczne

Wyniki badań mających na celu ocenę wpływu produktów leczniczych na ośrodkowy układ nerwowy uzyskane po podaniu 240 mg lamotryginy zdrowym ochotnikom nie różniły się od wyników uzyskanych w grupie otrzymującej placebo, podczas gdy zarówno fenytoina w dawce 1000 mg, jak i diazepam w dawce 10 mg znacząco zaburzały precyzyjną koordynację wzrokowo-ruchową i ruchy gałek ocznych, nasilały zaburzenia równowagi oraz wywoływały subiektywne działania uspokajające.

W innym badaniu podawana doustnie karbamazepina w dawce 600 mg znacząco zaburzała precyzyjną

koordynację wzrokowo-ruchową i ruchy gałek ocznych, nasilała zaburzenia równowagi i przyspieszała czynność serca, podczas gdy wyniki uzyskane po podaniu lamotryginy w dawkach 150 mg i 300 mg nie różniły się od wyników w grupie placebo.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wspomagającego w napadach częściowych u pacjentów w wieku od 1 do 24 miesięcy oceniano w badaniu nad odstawianiem leku (kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby). Leczenie wprowadzono u 177 osób, stosując schemat zwiększania dawki podobny do schematu 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, przez podawanie tabletki 2 mg co drugi dzień, gdy obliczona dawka wynosiła mniej niż 2 mg). Stężenie w surowicy zmierzono pod koniec 2 tygodnia zwiększania dawki, a kolejną dawkę zmniejszono lub jej nie zwiększono, jeśli stężenie przekraczało 0,41 µg/ml, wartość oczekiwaną w tym czasie u pacjentów dorosłych. U niektórych pacjentów pod koniec 2 tygodnia konieczne było zmniejszenie dawki do 90%. Trzydziestu ośmiu pacjentów (>40% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych) przydzielono losowo do grupy placebo lub do grupy kontynuującej przyjmowanie lamotryginy. Odsetek pacjentów, u których leczenie się nie powiodło wynosił 84% (16/19 pacjentów) w ramieniu placebo i 58% (11/19 pacjentów) w ramieniu otrzymującym lamotryginę. Różnica nie miała znaczenia statystycznego: 26,3%, CI 95% -2,6% < > 50,2%, p=0,07.

W sumie 256 pacjentów w wieku od 1 do 24 miesięcy otrzymywało lamotryginę w zakresie dawek od 1 do 15 mg/kg mc./dobę przez okres do 72 tygodni. Profil bezpieczeństwa lamotryginy u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat był podobny do profilu u starszych dzieci, pomijając fakt, że u dzieci w wieku poniżej 2 lat odnotowano statystycznie znaczące nasilenie drgawek (≥50%) w porównaniu do dzieci starszych (odpowiednio 26% i 14%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w zespole Lennoxa-Gastauta

Nie ma danych dotyczących stosowania monoterapii w napadach drgawkowych występujących w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastauta.

Badanie dotyczące wpływu lamotryginy na przewodnictwo serca

Badanie przeprowadzone u zdrowych dorosłych ochotników miało na celu ocenę wpływu wielokrotnych dawek lamotryginy (do 400 mg/dobę) na przewodnictwo serca, szacowanego za pomocą 12-odprowadzeniowego zapisu EKG. W porównaniu z placebo nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu lamotryginy na długość odcinka QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamotrygina jest szybko i całkowicie wchłaniana w jelicie, bez znaczącego efektu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w około 2,5 godziny po doustnym podaniu lamotryginy. Pokarm nieco opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia, jednak zakres wchłaniania leku się nie zmienia. Istnieją znaczące różnice międzypersoniczne w maksymalnych stężeniach leku, jednak u poszczególnych osób obserwuje się niewielkie różnice w stężeniach.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 55%. Wystąpienie toksyczności związanej z wyparciem leku z miejsc wiązania z białkami osocza jest mało prawdopodobne. Objętość dystrybucji wynosi 0,92 do 1,22 l/kg.

Metabolizm

Stwierdzono, że za metabolizm lamotryginy odpowiadają enzymy UDP transferazy glukuronylowe. Lamotrygina indukuje własny metabolizm, który w umiarkowanym stopniu zależy od dawki. Jednak brak dowodów na to, że lamotrygina ma wpływ na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych, a dostępne dane wskazują, że interakcje między lamotryginą i lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450 są mało prawdopodobne.

Wydalenie

Klirens z osocza u zdrowych osobników wynosi około 30 ml/min. Klirens lamotryginy odbywa się głównie na drodze przemian metabolicznych oraz przez wydalanie pochodnych w postaci koniugatów glukuronianu z moczem. Mniej niż 10% leku zostaje wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Jedynie około 2% związków lamotryginy jest wydalone z kałem. Klirens i okres półtrwania są niezależne od dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji u zdrowych osobników wynosi około 33 godzin (zakres od 14 do 103 godzin). W badaniu obejmującym 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 w ogólnej populacji.

Duży wpływ na okres półtrwania lamotryginy mają jednocześnie podawane leki. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących glukuronidację, takich jak karbamazepina i fenytoina, średni okres półtrwania skraca się do około 14 godzin, a w razie jednoczesnego stosowania samego walproinianu sodu wydłuża się średnio do około 70 godzin (patrz punkt 4.2).

Liniowość

Parametry farmakokinetyczne mają charakter liniowy aż do dawki 450 mg, największej badanej dawki pojedynczej.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Klirens w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest większy u dzieci niż u dorosłych, z najwyższymi wartościami występującymi u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Na ogół okres półtrwania lamotryginy jest krótszy u dzieci niż u dorosłych, ze średnią wartością wynoszącą około 7 godzin w przypadku podania z produktami leczniczymi indukującymi enzymy, takimi jak karbamazepina i fenytoina. W przypadku jednoczesnego stosowania z samym walproinianem sodu średnie wartości wzrastają do 45-50 godzin (patrz punkt 4.2).

Dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy

U 143 dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy, ważących od 3 do 16 kg, klirens zmniejszył się w porównaniu do starszych dzieci o tej samej masie ciała, otrzymujących podobne dawki doustne w przeliczeniu na kg masy ciała, jak dzieci starsze niż 2 lata. Średni okres półtrwania oszacowano na 23 godziny u dzieci poniżej 26 miesięcy otrzymujących leki indukujące enzymy, 136 godzin w przypadku leczenia skojarzonego z walproinianem i 38 godzin u pacjentów leczonych bez zastosowania leków indukujących/hamujących enzymy. Różnice międzyosobnicze dla klirensu doustnego były duże w grupie dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy (47%). Oczekiwane stężenia w surowicy u dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy mieściły się na ogół w tym samym zakresie, jak te u dzieci starszych, chociaż wyższe wartości C_{max} są częściej obserwowane u niektórych dzieci o masie ciała poniżej 10 kg.

Pacjenci 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 zmienia się w klinicznie istotnym zakresie. Po podaniu pojedynczej dawki klirens zmniejszył się o 12% z 35 ml/min w wieku 20 lat do 31 ml/min w wieku 70 lat. Po 48-tygodniowym leczeniu spadek ten wynosił 10% z 41 ml/min do 37 ml/min między grupami ludzi młodych i tych w podeszłym wieku. Ponadto przeprowadzono badania farmakokinetyczne z udziałem 12 zdrowych osób w podeszłym wieku, którym podano pojedynczą dawkę 150 mg lamotryginy. W badaniach tych wykazano, że wartości klirensu u osób w podeszłym wieku (0,39 ml/min/kg mc.) mieszczą się w

przedziale średnich wartości dla osób dorosłych (0,31 do 0,65 ml/min/kg mc.); zakres tych wartości został określony w 9 badaniach u osób dorosłych, którym podawano pojedynczą dawkę od 30 do 450 mg lamotryginy.

Niewydolność nerek

Dwunastu ochotnikom z przewlekłą niewydolnością nerek oraz kolejnym sześciorgu chorym poddawanym hemodializie podano pojedynczą dawkę 100 mg lamotryginy. Średni klirens wyniósł 0,42 ml/min/kg mc. (przewlekła niewydolność nerek), 0,33 ml/min/kg mc. (w okresach między zabiegami hemodializy) oraz 1,57 ml/min/kg mc. (w trakcie zabiegu hemodializy), względem 0,58 ml/min/kg mc. u zdrowych ochotników. Średni okres półtrwania w osoczu wyniósł 42,9 godzin (przewlekła niewydolność nerek), 57,4 godziny (między zabiegami hemodializy) oraz 13,0 godzin (w trakcie zabiegu hemodializy), względem 26,2 godzin u zdrowych ochotników. Średnio około 20% (zakres = 5,6 do 35,1) lamotryginy obecnej w organizmie wydalane było w trakcie 4-godzinnej sesji hemodializy.

W tej grupie pacjentów początkowe dawki lamotryginy należy ustalać biorąc pod uwagę jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze; zmniejszone dawki podtrzymujące mogą być skuteczne u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne u 24 pacjentów z różnym stopniem niewydolności wątroby i 12 osób zdrowych (grupa kontrolna), którym podano pojedynczą dawkę lamotryginy. Mediana klirensu lamotryginy u pacjentów z niewydolnością wątroby stopnia A, B lub C (według klasyfikacji Child-Pugh) wynosiła odpowiednio 0,31, 0,24 lub 0,10 ml/min/kg mc., natomiast u osób zdrowych należących do grupy kontrolnej – 0,34 ml/min/kg mc. Z tego względu u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy na ogół stosować zmniejszone dawki początkowe, dawki w okresie zwiększania oraz dawki podtrzymujące lamotryginy (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród i rozwój przeprowadzone u gryzoni i królików nie ujawniają działania teratogenego, jednak wykazują zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienie kostnienia szkieletu po dawkach poniżej lub zbliżonych do dawek klinicznych. Ponieważ nie było możliwości przeprowadzenia badania z zastosowaniem większych dawek z uwagi na nasilenie toksycznego działania dla matek, nie określono potencjału teratogenego lamotryginy w dawkach przekraczających dawki kliniczne.

U szczurów obserwowano zwiększoną umieralność płodów, jak również pourodzeniową, gdy lamotryginę podawano w późnym okresie ciąży oraz we wczesnym okresie poporodowym. Działania te obserwowano przy spodziewanych dawkach klinicznych.

U młodych szczurów, po dawkach około dwukrotnie większych od dawek terapeutycznych u dorosłych pacjentów (ludzi), obserwowano wpływ na uczenie się w teście labiryntu Biela, niewielkie opóźnienie w podziale żółdki i napletka oraz drożności pochwy i zmniejszony przyrost masy pourodzeniowej u zwierząt w F1.

Badania eksperymentalne na zwierzętach nie ujawniły zaburzenia płodności spowodowanego lamotryginą. Lamotrygina zmniejszała stężenie kwasu foliowego u szczurów. Podejrzewa się, że z niedoborem kwasu foliowego wiąże się ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych zarówno 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 u zdrowych dorosłych ochotników (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Laktoza jednowodna
Powidon K-30
Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 102)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 14, 21, 28, 30, 56, 100 i 200 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AXXON Sp. z o.o.
ul. Puławska 314
02-819 Warszawa

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

25 mg
Pozwolenie nr 14177
50 mg
Pozwolenie nr 14178
100 mg
Pozwolenie nr 14179
200 mg
Pozwolenie nr 14180

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO